TRANSPLANTATVERHALTEN VON MERTHIOLAT–KONSERVIERTEM HOMOLOGEM TRACHEALGEWEBE UND SEINE VERWENDBARKEIT ZUR DECKUNG VON EXPERIMENTELL GESETZTEN TRACHEALDEFEKTEN

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität
zu Bonn

vorgelegt von
KLAUS ZEPP
aus Solingen - Oligs

Bonn 1979

TRANSPLANTATVERHALTEN VON MERTHIOLAT–KONSERVIERTEM HOMOLOGEM TRACHEALGEWEBE UND SEINE VERWENDBARKEIT ZUR DECKUNG VON EXPERIMENTELL GESETZTEN TRACHEALDEFEKTEN

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität
zu Bonn

vorgelegt von
KLAUS ZEPP
aus Solingen - Oligs

Bonn 1979

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Professor Dr. C. Herberhold
2. Gutachter: Professor Dr. B. Helpap

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik
für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke, Bonn
Direktor: Professor Dr. W. Becker

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Druck: Richard Schwarzbold, 5305 Witterschlick b. Bonn

Mit Unterstützung durch den Herrn Minister
für Wissenschaft und Forschung
des Landes Nordrhein-Westfalen

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1.0. Problematik
2.0. Versuche zum prothetischen Tracheaersatz - Literaturübersicht
2.1. Alloplastik
2.2. Heteroplastik
2.3. Homoplastik
2.4. Autoplastik
2.5. End-zu-End-Anastomose
2.6. Endoprothese
2.7. Konservative Behandlung
2.8. Offene Fragen
3.0. Eigene Untersuchungen
4.0. Material und Methode
4.1. Versuchstiere - Unterbringung und Pflege
4.2. Transplantate
4.3. Versuchsdauer und Anzahl der Tiere
4.4. Versuchspläne
4.5. Operationsmethode
4.5.1. Anästhesie
4.5.2. Operationsvorbereitung
4.5.3. Einstellung des Operationsfeldes
4.5.4.1. Operationsbericht (Vorimplantation)
4.5.4.2. Operatives Vorgehen bei Anlage und Deckung von trachealen Fensterdefekten
4.6. Postoperative Haltung der Tiere
4.7. Verläufe
4.8. Feingewebliches Verhalten der Transplantate
4.9. Kritik zur Methode
5.0. Resultate
5.1.1. Übersicht
5.1.2. Vorimplantate - Makroskopische Reaktion des Implantat-Lagers
5.1.3. Vorimplantate - Makroskopische Reaktion des Vorimplantates

5.2. Vorimplantate - Histologische Auswertung
5.3 Deckung von trachealen Fensterdefekten - Reaktion der Trachea
5.4. Deckung von trachealen Fensterdefekten - Endoskopische Betrachtung
5.5. Deckung von trachealen Fensterdefekten - Histologische Betrachtung
5.6. Deckung von trachealen Fensterdefekten - Elektronenmikroskopische Betrachtung der Trachea
6.0. Diskussion
6.1. Kritik der Methode
6.2. Sinn der Beschichtung
6.3. Verhalten der Implantate während der Konservierung
6.4. Verhalten der Implantate während der Vorimplantation
6.5. Sinn der Vorimplantation
6.6. Verhalten der Implantate nach der Defektdeckung
6.7. Zeitliche Erfordernisse
6.8. Abmessung der Implantate
6.9. Ausblick
7.0. Zusammenfassung
8.0. Literatur

1.0. Problematik

Eine heute immer häufiger auftretende Atemwegskomplikation ist die Trachealstenose nach Intubation, z.B. im Zusammenhang mit Maßnahmen der Reanimation (48, 60, 97, 137, 201). Der nach Langzeitintubation auftretende Häufigkeitsgrad an Trachealstenosen beträgt nach Grillo 0,75 - 1% (60) und nach Kleinsasser sogar 5 - 10% (78). Die bei der Intubation im Vordergrund stehenden Komplikationen sind direkte akute Verletzungen von Larynx bzw. Trachea sowie die chronischen Folgen der endolaryngealen bzw. trachealen Traumatisierungen. Wesentliche Ursachen sind der Tubus- oder Manschettendruck, der, oberhalb des Kapillardruckes liegend, zur Anämie der Larynx- bzw. Trachealschleimhaut führten (19, 88). Traumen dieser Art haben häufig zirkuläre Stenosen zur Folge, seltener kommt es zum Durchbruch eines Dekubitalgeschwüres in den Ösophagus oder in den Truncus brachiocephalicus. Auch entstehen Nekrosen des Knorpels, die zur Malazie führen können (60).

Grundsätzlich bringt die im Rahmen der Reanimation vorgenommene Tracheotomie ähnliche Probleme mit sich, wobei es vor allem durch ein unglücklich oder fehlerhaft angelegtes Tracheostoma später zu Atemwegsbehinderungen kommen kann (201), dabei bringen Dehnungsbehandlung oder Bougierung dieser Trachealstenosen in der Regel keinen zufriedenstellenden Erfolg. Andere Maßnahmen, z.B. plastisch rekonstruktiver Art, werden unter vielen Varianten erfolgversprechender getroffen.

Auch Trachealdefekte nach Tumorresektionen verlangen rekonstruktive Maßnahmen (63,96, 163, 195). Der Anteil der Trachealtumoren an den Geschwülsten der tiefen Atemwege beträgt 0,8 - 1%. Selten sind gutartige, häufiger maligne Neoplasmen zu behandeln (Plattenepithelkarzinome in 56%, Zylindrome in 30% (97, 134); selten sind Leiomyome (77) und Fibrosarkome (142)). Neben primären Trachealtumoren

können aber auch Tumoren aus den Nachbarorganen Ösophagus, Larynx, Schilddrüse und aus dem Mediastinum Indikationen für eine Trachealresektion bieten (97, 195). Außerdem sind Kompressionsstenosen bei Strumen zu beobachten (152, 175).

Neben mechanischen Stenosen kommen neurogene Verengungen durch kortikale, bulbäre und periphere Paralysen, z.B. des Nervus reccurrens, vor (201). Seltener machen Zysten der Bronchien (99) und der Trachea (44) oder Mißbildungen der Luftröhre (54, 110, 132, 193) einen operativen Eingriff an der Trachea erforderlich.

Schließlich liefern in zunehmender Häufung unfallbedingte Trachealverletzungen Operationsindikationen. Zum einen sind es Unfälle in chemischen Fabriken, wo z.B. mit Säuren oder ätzenden Dämpfen gearbeitet wird (157), und zum anderen verursachen Autounfälle in steigendem Maße Luftröhrenverletzungen (39, 188). So sind 60% der Tracheobronchialrupturen auf Straßenverkehrsunfälle zurückzuführen (Streicher, 1963).

Die verschieden entstandenen stenotischen Veränderungen oder Defekte der Trachea machen operative Maßnahmen zur Rekonstruktion erforderlich. Die Zahl der Vorschläge zur Verwendung von Ersatzmaterial für Trachealabschnitte ist groß, die Resultate bis heute aber im Grunde unzureichend. Lediglich plastisch-rekonstruktive Prozeduren, oft langwieriger auszuführen und oft nur von tolerablem aber begrenztem Erfolg, finden derzeit klinische Anwendung (152).

Bei begrenzten Stenosen wird gegenwärtig, besonders im thorakalen Bereich, die Technik der End-zu-End-Anastomosierung klinisch eingesetzt. Bei der zervikalen Trachea sind die Erfolge mit dieser Technik bisher aber nicht voll überzeugend, oft sind sie garnicht durchführbar, so daß die Rekostruktion über die temporär offene Trachealrinne versucht wird.

Die biochemische Belastung der zervikalen Trachea ist gegenüber dem thorakalen Abschnitt wesentlich höher (108), so daß kranial andere und neue chirurgische Probleme auftreten und thoraxchirurgische Regeln und Erfahrungen nicht ohne weiteres auf die zervikale Trachea übertragen werden können.

Die Trachea ist beim Menschen ein ca. 12 cm langes, elastisches, nicht kollabierbares Hohlorgan. Während der Inspiration erweitert sich die Trachea, um sich während der Expiration zu verengen, und zwar durch wechselnden intrathorakalen Druck oder aktiv über reflektorische Vagusimpulse auf die Trachealmuskulatur. Zur Längsdehnung der Trachea bis zu 7 cm kommt es bei forcierter Atmung, beim Schluckakt und bei der Beugung der Halswirbelsäule.

Die Trachealwand ist nicht luftdurchlässig, anderseits ziehen durch die einzelnen Wandschichten Blutgefäße, um das lumenwärts gelegene Flimmerepithel zu versorgen (97).

Einen diesen physiologischen Verhältnissen angepaßten Tracheaersatz zu finden, wurde seit ungefähr 150 Jahren mit plastisch-rekonstruktiven oder prothetischen Methoden (Bougierung, Endoprothesen, Rinnen-Behandlung, Plastiken) versucht.

Da alle alloplastischen Prothesen sich nicht bewährt haben, besteht somit nach wie vor der Anlaß, einen geeigneten biologischen Ersatz zu finden, Trachealdefekte unterschiedlicher Genese zuverlässig, andauernd und funktionell angemessen zu heilen.

2.0. Versuche zum prothetischen Tracheaersatz - Literaturübersicht

Schon Hippokrates hat in seinem 3. Buch über die Krankheit bei Erstickungsgefahr geraten, kleine Röhren in den Rachen einzuführen, damit Luft in den Kehlkopf gelangen könne. Damit ist er wahrscheinlich der erste Autor gewesen, dessen Überlegungen zur Sanierung von Trachealdefekten schriftlich niedergelegt sind (34).

Aus der Entwicklungszeit der modernen Medizin wurde bekannt, daß auf konservativem Weg durch Bougierung Trachealstenosen von Lister im Jahre 1827 erfolgreich behandelt worden sind (152).

Mit operativer Technik unternahmen dann Gluck und Zellner (1881) Versuche an der Trachea. Sie durchtrennten die Luftröhre und, nach Entfernung von Segmenten bestimmter Größe, anastomosierten sie die distalen und proximalen Enden (76, 179). Ähnliche Operationen hat Küster mit Erfolg durchgeführt (97, 152). 1893 wurde von Schimmelbusch eine Trachealdefektdeckung mit einem Hautknochenlappen vom Sternum beschrieben (150).

Erstmalig wurden klinische Knorpeltransplantationen mit Rippenknorpel von Mangold im Jahre 1899 bei Kehlkopfstenosen durchgeführt (95). Im Jahre 1908 referierte Münick über die Deckung von Luftröhrendefekten mittels autoplastischen Faszientransplantaten (111). Bereits 8 Jahre vorher, nämlich im Jahre 1900, gelang es dem Stuttgarter Chirurgen Grosse bei einem 12jährigen Mädchen eine postdiphtherische Trachealstenose durch Aufnähen eines fadenring-förmigen Silberdrahtnetzes zu beheben. Diese Art der Trachealrekonstruktion wurde allerdings bis 1940 nur sehr wenig angewandt (153).

1916 wird aus der Chirurgischen Klinik Bonn von W. Kapell gemeldet, daß er Trachealdefekte nach Schußverletzung mit zwei gestielten Lappen, einem aus dem Halshaut-Bereich, einem aus dem Sternal-Bereich, erfolgreich versorgt hatte (29).

Hohmeyer war 1911 der erste, der im Tierversuch kleine Fensterdefekte in die Trachea setzte und mit Faszie des Musculus sternocleidomastoideus deckte (53, 97, 111, 179). Gleiche Versuche wurden von Neuhoff im Jahre 1917 gemacht (179), angeblich mit gutem Erfolg, der Patient soll nach 6 Monaten beschwerdefrei gewesen sein.

2.1. Alloplastik

Für die rekonstruktive Chirurgie der Trachea wurde vielfältig unbelebte Materie verwendet. Alle Maßnahmen hatten die Aufgabe, die Kontinuität eines defekten Respirationstraktes wiederherzustellen. Am häufigsten verwendet wurden Prothesen aus Dacron, Silastik, Marlex und Teflon. Hierzu kommt noch eine große Anzahl seltener Kunststoffe und ihrer Kombinationen. Bei Tierversuchen mit Hunden wurde Polyäthylen (Marlex^{R}) als alloplastischer Ersatz in der Trachealchirurgie verwendet. Tiere, die in den Versuchen die Operation überlebten, stießen den Kunststoff nicht ab. Histologisch bildete sich an der neuen Innenseite der Trachea eine uneinheitliche Deckschicht von einschichtigem Pseudoepithel bis zum Flimmerepithel hin (10, 11, 12, 59, 69).

Auch beim Menschen wurde Marlex^{R} zum Wiederaufbau einer Trachea benutzt, wenn diese durch die notwendige Entfernung eines Tumors teilweise mitreseziert werden mußte (46). Auch nach längeren Überlebenszeiten (3 Jahre) ließ sich keine biologische Fixierung der Kunststoffprothese Marlex nachweisen, noch kam es zu einer Regeneration des spezifischen respiratorischen Epithels (98).

Die Kunststoffprothese kann aber auch erst an einer anderen Körperstelle eingepflanzt werden, um schließlich an ihren endgültigen Platz als Tracheaersatz transplantiert zu werden (115, 134).

Auch kann die Marlex-Prothese mit autologem Pericard versehen werden, um eine stabile Konstruktion der Trachea auf diese Art zu erreichen (122, 197).

1969 berichtete Lieck über Versuche mit halbstarren Polyäthylenprothesen (Marlex), die temporär mit Kollagenmembranen abgedichtet waren und bis zu einer Beobachtungszeit von 19 Monaten verwertbare Ergebnisse zeigten (97). Allerdings konnte er, im Gegensatz zu Pearson und Mitarbeitern (131), keine Rekonstruktion des tracheaspezifischen respiratorischen Zylinder-Flimmerepithels im Bereich der Prothese feststellen.

Marlex läßt sich also zur Trachealchirurgie verwenden, allerdings sind die Ergebnisse nicht überzeugend (4). Micholson und Mitarbeiter (113) u.a. glaubten daher, daß die End-zu-End-Anastomose bei zirkulären Luftröhrendefekten das Mittel der Wahl ist.

Teflon, ein Tetrafluor-Äthylen-Harz, wurde oft allein oder zusammen mit anderen Materialien zur Trachearekonstruktion benutzt. Es ist als Tracheaersatz lediglich bedingt geeignet, da sich im Gebiet der Prothese keine Regeneration des Epithels zeigte (75).

Sowohl Teflon, als auch Marlexstreifen dienten gemeinsam zur Unterstützung instabiler Trachealwand (1, 84, 85). Dabei waren die Ergebnisse wechselhaft, alle aber nicht befriedigend. Gemessen an den Spätergebnissen hat sich auch der Teflon--Trachealersatz nicht bewährt. So kamen Stipa, Aglietti und Bront 1962 zu dem Ergebnis, daß sich mit Teflon als Wandstütze bei Trachealdefekten keine gute Funktion der Luftwege erzielen läßt (160, 161).

In letzter Zeit wurde Silicon-Kautschuk (Silastik) bei der Tracheal-Rekonstruktion verwendet (22, 23). Nach einer Methode, die von Evans und Todd angewendet wurde, gelangte nach gesteppter Trachea-Inzisions-Erweiterung eine Silastik-Schiene, die später wieder entfernt wurde, zur inneren Abstützung der Trachea mit positivem Erfolg zur Anwendung (8, 47, 130).

Silastik in Kombination mit Dacron ergab ungünstige Ergebnisse bei Trachealrekonstruktion (33), und Silikon-Kautschuk, als Rohr geformt, das vorher mit Blasenepithel und Blasenschleimhaut ausgekleidet wurde, konnte nicht mit befriedigenden Ergebnissen überzeugen. Völlig unzureichend war Silastik als innere Auskleidung der Trachea, das mit Ringen aus Ivalon als Gerüst verstärkt war, genauso wie Silastik mit Dacron verstärkt ungeeignet zur rekonstruktiven Trachealchirurgie ist (1, 104).

Dacron, ein vor allem bei der Gefäßchirurgie angewandter Kunststoff (Polyesterfaser aus Terephtolsäure und Äthylenglykol), wurde auch in der rekonstruktiven Chirurgie der Luftröhre erprobt. Auch hierbei, wie bei anderen Kunststoffen, war die Länge des überbrückbaren Defektes problematisch, da sich im Bereich der Prothese kein funktionsfähiges Flimmerepithel zu bilden schien (35, 116, 176).

Die ideale alloplastische Trachealprothese ist also auch mit Dacron nicht gefunden worden (170, 171).

Eine Reihe selten gebrauchter unterschiedlicher Kunststoffe wurden ebenfalls zur Trachealrekonstruktion verwendet, so Paradon (52) und Kunststoffspangen aus einem Glas aus Polymethacrylat (51, 186). Nylon diente ebenso als Trachealersatz (147), wie eine Autoalloplastik aus Faszia lata und Tantalnetz (81), wobei hier wiederum keine befriedigenden Ergebnisse erzielt wurden. Genau wie bei den Prothesen aus Perlon (Ptyamidfaser) und Acrylringen, einem Faserstoff aus Polyacrylnitrilfasern, kamen Kunststoffspangen aus Protoplast zur äußeren Stabilisierung der Trachea zur Anwendung (13), ohne jedoch verwertbarere Ergebnisse zu erzielen.

Hautringe aus Silber- bzw. Stahldraht (6) und Drahtgerüste aus rostfreiem Stahl (156) wurden benutzt zur Schaffung eines freien Luftdurchganges durch die Trachea. Versuche mit V_2A-Drahtspiralen, die mit Dünndarm Serosa-muscularis-Zylindern bezogen wurden, ergaben recht gute 5-Jahresergeb-

nisse bei Hunden, und Römer glaubte, daß diese Methode einen Versuch darstellt, in ausweglosen Fällen einen Ersatz von Teilen des Tracheo-Bronchialbaumes beim Menschen zu ermöglichen (141).

Bailey und Kusoy (5) kamen, nachdem sie umfangreiche Versuche mit verschiedenen Materialien von homoplastisch bis alloplastisch unternommen hatten, zu dem Ergebnis, daß das Tracheal-Allotransplantat die einzige ideale Trachealprothese zum Ersatz langer Luftröhrenabschnitte ist.

Dazu im Gegensatz stehen die durchweg nicht befriedigenden Ergebnisse, die mit den verschiedenen Kunststoffen erreicht wurden (1, 104). Entsprechend hat keine der bisher bekannten und verwendeten Kunststoffprothesen Eingang in den klinischen Gebrauch gefunden.

2.2. Heteroplastik

Unter Heterotransplantation versteht man Gewebsübertragungen zwischen Individuen verschiedener Spezies, so z.B. vom Tier auf den Menschen.

Bei der Transplantation fremden Gewebes ist zu differenzieren zwischen Organtransplantaten, die sich später durch Gefäßanastomosen mit dem Empfängerorganismus verbinden und Transplantaten, die sich grundsätzlich durch Diffusion ernähren, wie Knorpel, Cornea oder auch Herzklappen.

Heterologer Knorpel erzielt im allgemeinen weit schlechtere Transplantatergebnisse als homologer oder autologer transplantierter Knorpel (187). Ähnliche Versuche, die mit heterogenem Knorpel (Kalbsknorpel) 1961 in der Transplantationschirurgie gemacht wurden, haben sich nicht bewährt. Der Knorpel wurde frühzeitig resorbiert und eine dauerhafte plastische Deckung kam nicht zustande (167). Obwohl klinisch bereits von einer erfolgreichen Knorpelverpflanzung gesprochen wird, wenn das Knorpelimplantat zeitlebens vom Empfänger vertragen wird, und die gewünschte Korrektur

erreicht wird, so muß doch bei heterologem Knorpel gesagt werden, daß er weder der biologischen Definition der geglückten Knorpelverpflanzung entspricht, noch daß er den klinischen Anforderungen genügt. Konservierter heteroplastischer Knorpel zeigte nach Transplantation weder lebensfähige Chondrozyten, noch behielt er makroskopisch seine ursprüngliche Form, er wurde sogar resorbiert (17, 178).

Mit Hilfe des Verfahrens von Barrun und Veall mit Phosphor-Isotopen $^{35}po_4$ ließ sich feststellen, daß kartilaginäre Heterotransplantate keinen genügenden Anschluß an das Transplantatbett erlangen, um vor Zelluntergang geschützt zu sein und letztlich für die plastische Chirurgie ungeeignet sind (80,129). Insofern ist es nicht verwunderlich, daß im Schrifttum nur sehr wenig über Heterotransplantate bei Trachea zu lesen ist.

So könnten, nach Meinung des Autors, Transplantate mit heterogener Trachea nur dann erfolgreich sein, wenn sie in Kombination mit Polyäthylen-Spiralen verwendet würden (Yuge, 1960).

Kalbsknochenspongiosa, die gekocht und durch Drehbank und Bohrmaschine in eine gewünschte Form gebracht worden war, erlangte Anwendung beim Ersatz der Trachea in den Versuchen von Uhlier, Potrusil und Klimecky. Die Ergebnisse dieser Prothesen waren allerdings äußerst unbefriedigend, da alle Tiere innerhalb von 7 Tagen an Pneumothorax und Infektionen des hinteren Mediastinums starben. Dabei erwiesen sich die Prothesen als luftdurchlässig und aufgrund ihrer Porosität und Durchtränkung der Gänge und Krypten spongiöser Knochen als guter Boden für eine bakterielle Besiedelung (172).

2.3. Homoplastik

Homotransplantate sind Gewebs- oder Organverpflanzungen von einem Individuum auf ein anderes derselben Art, also z.B. von Kaninchen auf Kaninchen.

Nach Verpflanzung von vitalem homoplastischem Knorpel kommt es bei fast allen Transplantaten zum Nachweis von lebenden Zellen (Chondrozyten). Auch eine wesentliche Volumen-Einschränkung ist nicht zu bemerken (86).

Homoplastischer Knorpel weist ein ähnlich gutes Erfolgsergebnis auf wie autoplastisch verpflanzter Knorpel. Allerdings gibt es Unterschiede zwischen vitalen und konservierten Homotransplantaten.

Trauner riet sogar, in der Kiefer- und Gesichtschirurgie laufend Knorpel von einer Knorpelbank zur Verfügung zu halten, um ihn für plastisch-rekonstruktive Zwecke zu verwenden. Im Gegensatz zu Krüger kam Trauner zu der Ansicht, daß nicht vitaler, sondern konservierter transplantierter Knorpel die besten Ergebnisse in Bezug auf portoperative Resorption und Stabilität ergibt (167). Westhues beschrieb 1970 Versuche, aufgrund derer er die von Gibson 1967 vertretene Meinung, daß homologer transplantierter Knorpel keine immunologische Antwort im Empfänger auslöst, widerlegt. Er stellt deutlich höhere Resorptionserscheinungen und Rundzellinfiltrate im Lagergewebe bei homologem Knorpel als bei autologem Knorpel fest (187). Nach Untersuchungen mit PO_4 zeigte es sich, daß Homotransplantate nach Transplantation teilweise Anschluß an den Stoffwechsel des Wirtsorganismus fanden (80).

Es ist nicht verwunderlich, daß mehrere Autoren sich mit dem Problem, homologes Gewebe für Transplantationszwecke (Trachea) zu gebrauchen, befaßt haben (17). So brachte homologe Aorta, die über Polyäthylentuben gestülpt war, mäßig brauchbare Ergebnisse als Trachealersatz (135). Auch lyophilisierte Homotransplantate (Trachea) eigneten sich, um fensterförmige Defekte der Trachea zu decken, im Gegensatz zu zirkulären Defekten, wo alle Versuche unbrauchbare Ergebnisse erbrachten (200).

Homologe Transplantate, die vorher in Heparin-Lösung ausgewaschen wurden, zeigten bessere Ergebnisse, als nur mit isotonischer Kochsalzlösung ausgewaschene Trachealstücke bei Trachealrekonstruktionen. Die in Kochsalz gewaschenen Stücke zeigten sekundäre, immunologisch bedingte Nekrosen. Mit Heparin gewaschene Präparate boten ein perfektes Flimmerepithel, bei dem sogar die Basalmembran ungebrochen die Nahtlinien des Transplantates überzogen. Bei Versuchen waren die Nahtlinien rand- und reizlos verheilt. Knorpelspangen und Perichondrium überlebten. Heparin und auch ACTH besitzen also zumindest im Tierversuch antireaktive Fähigkeiten und Wirkungsmechanismen, die eine Neudurchblutung der Transplantate erleichtern (21, 189).

Gute Ergebnisse bei homologer Trachealtransplantation erreichten auch Rub und Bromley im Jahre 1953. Sie wiesen allerdings darauf hin, daß homologe tiefgefrorene Transplantate erheblich schlechtere Ergebnisse in Bezug auf Haltbarkeit und Überlebensdauer aufweisen als chemisch konservierte homologe Transplantate.

Umfangreiche Versuche mit Trachealtransplantationen bei Hunden unternahmen 1968 auch Tala und Maamies, die autologen und homologen Knorpel verwendeten (165). Bei den homologen Transplantaten wurde sowohl tiefkühlkonservierter als auch frischer Knorpel verwendet. Zum Vergleich zu Rub und Bromley erzielten die Verfasser mit beiden Homotransplantaten angeblich sehr gute Ergebnisse. In 12 Versuchen beschreiben sie nur einen Mißerfolg mit einem völlig nekrotischen Implantat. Die Autopsie der anderen Hunde ergab nach 5 Monaten stabile, vaskularisierte Transplantate, wobei allerdings das luftröhrenspezifische Epithel nicht in den Bereich des Transplantates einwachsen konnte.

Somit sind homologe Transplantate, insbesondere homologer Knorpel als Tracheaersatz geeignet, auch wenn im Schrifttum keine eindeutig positive Haltung zu Homotransplantaten aus

Knorpel und Trachea als plastischem Ersatz für defekte Tracheaabschnitte zu finden ist (169).

2.4. Autoplastik

Unter immunologischen Aspekten ist von vornherein zu verstehen, daß Autoplastiken, also Verpflanzungen, bei denen der Spender auch der Empfänger ist, die beste Gewähr für eine reizlose Einheilung bieten.

Autoplastischer Knorpel bleibt in Form und Größe in fast allen Fällen von Transplantation unverändert, gleich wo er verwendet wird (71, 86, 167, 187). Nach Hommerich unterliegt autologes und allogenes konserviertes Material während einer Beobachtungszeit von 70 Tagen keiner wesentlichen Formveränderung (146).

Autotransplantate bekommen nach Transplantation so gut wie immer Anschluß an den Stoffwechsel des Wirtsorganismus (80).

Clodius gelangte zu der Ansicht, daß lebendes, körpereigenes Knorpelgewebe bezüglich Resorption sowie Infektanfälligkeit das beste Transplantat darstellt. Alle für den Patienten größeren Belastungen durch die Gewinnung von autologen Knorpeltransplantaten wurden als gerechtfertigt angesehen (36).

1962 legte Meyer eine Methode vor, mit der er innerhalb von vier Jahren achtmal erfolgreich Trachealplastiken durchführen konnte: verengte Trachealabschnitte wurden gespalten und anschließend unter Verwendung von Rippenknorpel und freien Haut- und Schleimhaut-Transplantaten wieder rekonstruiert (28, 91, 109, 110, 111, 112).

Ähnliche Versuche mit einem Schleimhaut-Corium-Subkutislappen und autologem Rippenknorpel haben es möglich gemacht, eine den physiologischen Verhältnissen am nächsten kommende Innenschicht der Trachea herzustellen, und somit einer

sekundären Schrumpfung und Stenosebildung besser vorbeugen zu können (16, 133).

In leicht modifizierter Weise ließe sich die gleiche Operation mit einer Hautrollappenplastik vom Unterarm anstelle von freier Schleimhaut durchführen.

Mit Hilfe eines als Verstärkung dienenden Pericardlappens (bzw. eines Tibiaperiostlappens zur Unterstützung/Fixierung/Festigung) versuchten Kufass und Pasila 1974 eine Trachealrekonstruktion vorzunehmen, über deren Prognose jedoch wegen des Todes der Tiere infolge von plötzlicher Dyspnoe und Herzstillstand keine Aussagen gemacht werden können. Verschiedene Haut und Knochen Composite-grafts aus unterschiedlichen Körperteilen ließen sich als Tracheaersatz verwenden, wie z.B. Periost-Corticalis-Lamellen in Spanform aus dem Sternum (157, 158), Rippenknorpel und Haut (118), pectorale und Halshaut mit knorpeliger Verstärkung aus Rippen (154) und längshalbierten Rippen (9, 138).

Ausschließlich Haut- oder Hautfett-Transplantate könnten zur Defektdeckung im Trachealbereich verwendet werden (58, 195, 196).

Denecke benutzte 1971 einen gestielten Lappen, um in endoskopischer Kontrolle eine Trachealplastik anzufertigen, wobei er darauf hinweist, daß durch den gestielten Hautfettlappen es zu einer Protektion der großen Thoraxgefäße kommt und weiterhin eine absteigende Mediastinitis verhütet wird.

Weddel und Cannon bildeten 1959 aus Brusthaut ein Tracheostoma in Höhe des Sternums, allerdings mit negativem Erfolg, 3 von 4 Patienten verstarben (43, 157, 158).

Hustenstöße oder sogar der reguläre Exspirationsvorgang können bei erschlaffter Trachealhinterwand zu einer massiven Wandvorwölbung führen. Die Bronchoskopie zeigt, daß in derartigen Fällen Hustenstöße eine fast vollständige Trachealverlegung (Lumeneinengung) bewirken können (73).

Ein an der Trachealhinterwand fixiertes Knochenstück könnte hier eine größere Stabilität gewährleisten, die selbst nach Verkalkung des Knochens der Pars membranacea eine genügende Festigkeit geben würde (70, 72, 90, 103).

Ähnliche Operationen ließen sich auch mit Pericard, Dura und Rectusscheide durchführen, wobei ebenfalls klinisch brauchbare Ergebnisse erzielt wurden (101). Auch Mundschleimhaut wurde zur Deckung von Trachealdefekten benutzt. Die transplantierte Mundschleimhaut wies nach 3 Monaten ihr typisches Plattenepithel auf, die Epithelarchitektur blieb erhalten. Ebenso diente Ohrknorpel als autologes Transplantat (24, 30, 53, 199). Diese beiden autologen Knorpelstücke, die noch mit Perichondrium behaftet waren, wiesen besonders gute Rekonstruktionsergebnisse auf (37). Composite-grafts (49, 50, 103) aus Mundschleimhaut und Ohrknorpel sind ebenso als autologe Deckung eines Trachealdefektes zu benutzen wie Nasenseptum-Anteile mit intaktem Muco-Perichondrium und funktionsfähiger Nasenschleimhaut (45, 56, 192). Nasenschleimhaut-Segmente waren als Transplantate zur Deckung von Trachealdefekten besonders gut geeignet, da sie ein ähnliches und benachbartes Gewebe zur Trachea sind und somit den plastischen chirurgischen Prinzipien weitestgehend entsprechen (80). Einen nicht erfolgreichen Versuch mit einem autologen Ösophagustransplantat zur Trachealchirurgie beschrieben Funkelsrud und Sumida (54) bei einem 4 1/2jährigen Kind. Der eigene Ösophagus sollte dazu dienen, die insuffiziente Trachea zu ersetzen. Der Versuch mißlang, das Kind starb nach 30 Tagen.

Autologe Materialien geben die größte Gewähr einer guten Einheilung bei plastisch rekonstruktiven Maßnahmen am Tracheo-Bronchialbaum. Autoplastisches Material ist in manchen Fällen jedoch schwierig zu gewinnen, und eine sichere Gewähr, daß solches Material im Transplantatbett reizlos und ohne Nekrose einheilt, gibt es nicht (54, 87).

2.5. End-zu-End-Anastomose

In der Trachealchirurgie wird die End-zu-End-Anastomosierung besonders häufig angewandt (2, 27, 44, 55, 57, 63, 77, 105, 107, 117, 121, 124, 137, 142, 148, 163, 166, 180). Praktisch alle Defekte des Tracheo-Bronchialbaumes können durch End-zu-End-Anastomosen wieder hergestellt werden. Selbst die Trachealbifurkation kann nach radikaler Operation eines Tumors mit Pneumektomie durch End-zu-End-Anastomosen der verbleibenden Trachea mit Bronchus-Anteilen wieder rekonstruiert werden (143).

Dabei muß aber darauf hingewiesen werden, daß Trachealsektionen im cervicalen Bereich nur bis zu einer Länge von 3,5 cm ohne zusätzliche Eingriffe durchführbar sind. In der Länge darüber hinausgehende Resektionen bedeuten für den Patienten zusätzliche Eingriffe in den Brustraum. Solche thorakalen Eingriffe sind allein schon wegen des risikoreichen Operationsgebietes mit einer höheren Mortalität von 5 - 15% belastet (Heberer).

Erscheinen solche Eingriffe allerdings unvermeidlich, so wird folgendes Vorgehen beschrieben, End-zu-End-Anastomosierung über 3,5 cm hinaus durchzuführen (132, 149). Nach Freipräparation des rechten Hilus mittels Durchtrennung des Ligamentum pulmonale konnte ein Teil der Luftröhre reseziert werden. Die zweite Mobilisationsstufe bestand im Absetzen des linken Hauptbronchus an der Carina und Reimplantation am rechten Schaltbronchus. Hierdurch wurden wiederum 2,7 cm gewonnen. Schließlich konnten nochmals 0,9 cm reseziert werden, wenn die Lungengefäße rechts aus dem Pericard herauspräpariert wurden. Grillo gelang es dabei, Resektionen bis zu 7,2 cm erfolgreich durchzuführen (62).

Stumpfverlängerungen konnten auch durch z-förmige Verlängerungsplastik (191) oder spiralförmige Verlängerungsplastik (92, 93, 162, 173, 174) erzielt werden. Der Vorteil

der Verlängerungsplastiken lag in der angestrebten primären End-zu-End-Anastomose der Resektionsenden ohne Zusatzeingriffe und dabei der Erhaltung der Flimmerepithel-Kontinuität. Gleichzeitig wurde bei diesem Verfahren die Anastomosen-Spannung auf ein physiologisches Ausmaß gesenkt (174). Die bei den Verlängerungsplastiken entstehenden Defekte wurden vornehmlich mit Faszia lata gedeckt; dabei darf auf die Abdeckung der Anastomosen-Nahtlinien mit gut ernährtem Gewebe aus der Nachbarschaft nicht verzichtet werden.

Weiterhin wurde durch die während der ersten drei postoperativen Tage nicht entfernte endotracheale Prothese eine zusätzliche Abstützung (Sicherung/Fixierung/Schienung) des Operationsgebietes bewirkt (41).

Som und Nussbaum haben End-zu-End-Anastomosen beschrieben, bei denen sie ungefähr 50% des hinteren membranösen Teils der Trachea stehen ließen (155).

Besondere Aspekte besitzt die End-zu-End-Anastomose im Kindesalter. Kornmesser beschreibt 1974 einen Fall (83), bei dem eine Segment-Resektion bei einem 11jährigen Mädchen mit anschließender End-zu-End-Anastomose günstig verläuft.

Im Gegensatz dazu glaubte Römer allerdings, daß die zirkuläre Narbe nach einer Anastomose dem Wachstum eines jugendlichen Tracheo-Bronchial-Abschnittes nur bedingt folgte und deshalb die Anastomose nur mit Zurückhaltung beim Kind zu verwenden wäre.

Im Tierversuch konnte festgestellt werden, daß die End-zu-End-Anastomose nach Trachealresektion im Säuglingsalter ohne Wachstumsentwicklungsstörung der Luftröhre durchzuführen ist (106).

Da alle Maßnahmen, im Kindesalter Trachealdefekte durch Plastiken zu überbrücken, fehlgeschlagen sind, ist im Kindesalter die End-zu-End-Anastomose bisher die einzige erfolgversprechende Methode.

Obwohl nun die End-zu-End-Anastomose von vielen Autoren als Mittel der Wahl bei kurzen bis mittleren Resektionslängen der Trachea aufgezeigt wird (18, 60, 61, 67, 74, 100, 119, 145), so muß doch darauf hingewiesen werden, daß es Auswertungen gibt, die bei 50% der operierten Fälle ernsthafte postoperative Komplikationen aufzeigen; wie Restenosierung, Nahtdehiszenz, arterielle Blutungen, Aspirationen oder Lähmungen der Stimmritze (136, 140). Grundsätzlich ist zudem festzustellen, daß die cervikale Trachea anderen mechanischen Belastungen ausgesetzt ist als die thorakale. Daher sind thoraxchirurgische Verfahren auch nicht so erfolgreich auf die cervikale Trachea zu übertragen, wie es z.B. Maassen meint ausdrücken zu müssen.

Neben den operativ technischen Möglichkeiten, Trachealstenosen zu behandeln, wurde auch versucht, durch temporäre Endoprothese ungestörten Luftaustausch in den Lungen ohne eine Tracheostoma zu gewährleisten.

Brandt und Oeken beschrieben 1974 33 Fälle von narbiger Stenosierung, malazischer und tumoröser Trachea, bei denen sie Endoprothesen mit guten Erfolgen anwandten (25). Wiessener hält 1961 das Einnähen eines Polyvenylchlorid-Rohres passender Länge und Dicke in die Trachea, dort, wo sie stenosiert ist, für die Methode, die die beste Aussicht auf eine Dauerheilung bietet, wobei er sich auf ein Verfahren nach Unterberger stützte (188). Die Vorteile bei der Endoprothese ergaben sich aus dem möglichen Verschluß des Tracheostomas. Zum anderen wurden die Patienten psychisch stabilisiert, wenn sie durch vorangegangene Mißerfolge enttäuscht waren (89).
Allerdings ist die Endoprothese nur für einen begrenzten Zeitraum anwendbar, danach muß eine operative Lösung gesucht werden (89, 126).

Somit erscheinen auch alloplastische Endoprothesen nicht das ideale Mittel, Trachealstenosen auf lange Sicht hin zu

beheben. Sie dienen bei Trachealstenose nur als zeitliche Überbrückung, und können keinesfalls als langfristiger Trachealersatz angesehen werden, da Endoprothesen regelmäßiger endoskopischer Kontrollen bedürfen, eine Immobilisation von Kopf und Hals erwünscht wäre, um mechanische Irritationen zu vermeiden. Im übrigen gelten für Endoprothesen die gleichen strengen und bisher unerfüllten Kriterien wie für Implantationsmaterialien (182).

Maassen und Konietzko schrieben 1977 sogar, daß nach Ausbildung einer Trachealstenose konservative Maßnahmen einschließlich der Bougierung keinen Gewinn mehr brächten. Gegen diese epochialische Aussage sprechen aber die umfangreichen Ergebnisse des laryngologischen Schrifttums.

Häufige Dehnungen führten höchstens noch zu Schädigungen weiterer Knorpelringe proximal oder distal der Stenose. Nur eine operative Behandlung sei erfolgversprechend (100).

2.7. Konservative Behandlung

Eine Möglichkeit, Trachealstenosen unblutig zu behandeln, bietet die Dilatationstherapie (2). Mit Hilfe eines Polyvenylchlorid-Rohres oder eines Tubus aus Rüschelit, die mehrfach gewechselt werden, und in einer immer größeren Stärke neu eingesetzt werden, wird die Trachea erweitert (20, 88, 159). Trotz möglicher erfolgreicher Behandlung ließ sich aber feststellen, daß die Behebung einer Trachealstenose sehr langwierig ist und sowohl an die behandelnden Ärzte und Pflegepersonal als auch an die Patienten große Anforderungen an Geduld und Einfühlungsvermögen stellte. Dilatationszeiten von 3-6-9 Monaten sind die Regel.

Kleinsasser befürwortete 1968 die Dauerdilatation mit Kunststoffrohren und Kunststoffbolzen. Er verwendete ebenfalls Polyvenylchloridrohre, wies aber darauf hin, daß Gummi oder Teflon noch gewebefreundlicher sein dürften (79).

Ein anderes Verfahren erzielt nach Kalibrierung der aufgeklappten Trachea mittels Tamponaden oder Bolzen aus schwarzem Guttapercha bei 7 von 8 Patienten nach Operation trachealer Strumen Beschwerdefreiheit, und 17 von 21 Kranken mit Stenosen anderer Genese konnten bei Anwendung der gleichen Methode dekanuliert werden (175).

Die Methode der Dilatation ist allerdings nur bei gering ausgeprägten Stenosen zu verwenden (194), und oft erlangte sie überhaupt keinen Erfolg, so daß nach Mißerfolgen und Abtragen von Granulationen, was für die Patienten eine schwere Belastung darstellt, zu anderen rekonstruktiven Maßnahmen wie End-zu-End-Anastomose gegriffen werden mußte (14, 144).

Solche Mißerfolge können dadurch erklärt werden, daß die Dilatation ein neues Trauma mit den Folgen einer erneuten Schrumpfung darstellt, und somit durch Dilatation kein befriedigender Endzustand zu erreichen ist (15).

2.8. Offene Fragen

Kunststoffprothesen aus Marlex, Teflon, Dacron, Silastik und anderen Materialien lassen keinen zuverlässigen Dauererfolg in der Trachealchirurgie erkennen (97, 104, 170, 171).

Auch zusätzliche Verwendung biologischer Gewebe, wie Faszien, Pericard, Schleimhaut und Haut vermochten die Ergebnisse nicht zu verbessern (3, 4, 64), genauso wie nur körpereigene Materialien (autolog) oder Materialien anderer Individuen derselben Art (homolog) keine befriedigenden Ergebnisse bei Transplantationen an der Luftröhre erbracht haben (87, 101, 170).

Die ideale Trachealprothese ist also noch nicht gefunden worden (102), sie muß folgende Bedingungen erfüllen:

1. Die eingesetzte Prothese sollte von stabiler Konstruktion sein, die dem Druck von außen, dem Druck von innen und der

Narbenstruktur des Bindesgewebsmantels Widerstand entgegensetzt.

2. Bei allen rekonstruktiven Maßnahmen soll ein luftdichter Verschluß der Poren zur Verhinderung von Luft-, Bakterien- und Flüssigkeitsaustritt gewährleistet sein.

3. Eine Herstellung der Drainagefunktion durch Ausbildung von Flimmerepithel in der neu gebildeten Wandinnenschicht oder im Bereich der Naht soll gewährleistet werden.

4. Spezielle Nahttechniken sollten angewendet werden können, das gilt vor allem für starre Röhren, um Strikturen und Insuffizienzen an der Verbindungsstelle von Luftröhre und Prothese zu verhindern (82).

Keine der oben aufgeführten Methoden erfüllt alle der aufgezählten Bedingungen, und so ist es nicht verwunderlich, daß es im Schrifttum zu keiner der aufgezählten rekonstruktiven Maßnahmen eine einheitliche Meinung gibt. Es wird sowohl über gute als über schlechte Erfahrungen mit ein und demselben Verfahren der Trachealrekonstruktion berichtet. Allein schon die enorme Vielfalt der unterschiedlichen Möglichkeiten zeigt auf, daß die ideale Trachealprothese noch nicht gefunden wurde (33).

In den Fällen, in denen Rekonstruktion gelang, läßt sich nur auf eine relativ kurze Beobachtungszeit hinweisen. Langzeitergebnisse, die über 5, ja sogar über 10 Jahre erreicht wurden, sind im Schrifttum so gut wie nicht zu finden. Nach wie vor bleibt also die Suche nach einem zuverlässigen Verfahren zur dauerhaften Tracheal-Wiederherstellung.

3.0. Eigene Untersuchungen

Die eigenen Untersuchungen gingen von dem Konzept aus, homologe konservierte Trachea-anteile zur Defektdeckung zu benutzen, wobei in der vorliegenden Arbeit die Defekte an der Luftröhre operativ-experimentell gesetzt wurden. Der Idee zugrundegelegt wurden die guten klinischen und experimentellen Erfolge mit konserviertem Rippenknorpel in der plastischen HNO-Chirurgie (16, 118, 133). Aus den Lücken des Wissens - wie zuvor in der Literatur-Übersicht geschildert - ergibt sich der eigene Untersuchungsansatz.

So soll in der vorliegenden Arbeit geprüft werden, ob sich ein zusammengesetztes, homologes Trachealstück (Knorpel, Muskel, Schleimhaut, Bindegewebe) nach chemischer Konservierung mit Merthiolat zur Deckung von Trachealdefekten eignet. Im besonderen soll deutlich gemacht werden, ob die homologen konservierten Trachealtransplantate in den Trachealdefekt einwachsen und eine normale Funktion der Luftröhre, mit epithelialer Auskleidung und unbehindertem Luftaustausch, gewährleisten können.

Homologe Trachealprothesen zur Luftröhrenrekonsturktion wurden bisher nur entweder direkt vom Spender zum Emfpfänger oder nach Tiefkühl-Konservierung transplantiert (165, 170). Die hier zur Anwendung gebrachten Trachealstücke wurden mit Merthiolat konserviert. Diese Substanz besitzt gegenüber anderen Konservierungsmethoden, wie Kälte-Konservierung und Cialitkonservierung, offenbar Vorzüge (17, 68, 86, 94, 95).

Im einzelnen wurde so vorgegangen, daß homologe, merthiolat-konservierte Tracheastücke von ungefähr 1,5 cm Länge zunächst paratracheal bei Kaninchen implantiert wurden. Dabei sollten die homologen Trachealtransplantate Anschluß an den Wirtsorganismus finden, um zu "rebiologisieren" (Zitat Diss. Koch 82).

Nach 1,5 Wochen bis zu 30 Wochen wurden die Luftröhrenstücke für Kontrolluntersuchungen oder weitere Verwendung mobilisiert

oder explantiert, wobei makroskopische oder mikroskopische Betrachtungen Aufschluß über das Befinden der homologen Transplantate im Wirtstier geben sollten.

Die nicht für makroskopische und mikroskopische Betrachtungen verwendeten Trachealstücke wurden so vom umliegenden Gewebe freipräpariert, daß die Segmente nur noch mit einem hinteren Pol im Implantatbett verwachsen waren. Anschließend wurden die Trachealstücke in einen künstlich gesetzten fensterförmigen Trachealdefekt der ortsständigen Trachea hineingeschwenkt und mit nicht resorbierbarem Nahtmaterial (Mersilene 4/0 USP) möglichst so fixiert, daß die ortsständige Trachea wieder luftdicht verschlossen war.

Um Aspiration und Infektionen der Luftröhre zu vermeiden, sollte der neugeschaffene Wandbereich der Luftröhre glattwandig und mit einem Epithel versehen sein, das der ursprünglichen Wandauskleidung möglichst ähnlich ist. Dazu wurde die Schleimhautseite der Trachealstücke vor der Erstimplantation in das Paratracheale Lager mit einer Folie aus Silastik-Kautschuk (Silastik Sheeting 500-1) beschichtet.

Die Folie verhinderte Verwachsungen der früheren Schleimhaut Innenseite mit dem paratrachealen Bindegewebe des Wirtstiers und ließ nach Vorversuchen eine endothelähnliche Grenzfläche entstehen. Damit erfüllen die Vorimplantate nach der Zeit der paratrachealen Vorimplantation die Bedingungen, die an geeignete Trachealprothesen zu stellen sind (97, 172) sowohl in physiologischer als auch in physikalischer Beziehung. Sie sind halbstarr, weisen primär eine große Dichte auf, sind von den Ausmaßen her aber relativ dünn. Sie sind luftundurchlässig, aber doch für ein einwachsendes Gewebe aufnahmebereit und lassen eine geeignete Nahttechnik zu.

Dabei wird auf die guten Erfahrungen hingewiesen, die mit dem gummiähnlichen Material Silikon, Handelsname Silastik, in den verschiedenen Bereichen der plastischen Chirurgie, z.B. bei der Korrektur von Sattelnasen (65), temporären Defekten bei

Unterkieferbrüchen (151), Alloplastiken bei Fazialisparese (190), wiederherstellenden Methoden nach Mastektomie (20, 120), Rekonstruktion nach Orbitabodenfrakturen (128) und vor allen Dingen bei Ohroperationen, wo Silastikfolie mögliche Verwachsungsprozesse nach Tympanoplastiken verhindert (31).

4.0 Material und Methode

Es war eine besondere Frage an diese Arbeit, wie sich diese gewissermaßen erzeugte Innenschicht nach Einklappen in die Trachea verhalten würde. Nach den Vorversuchen ergab sich somit folgendes Versuchsschema, fensterförmige Trachealdefekte mit homologer Trachea zu decken (Abbildung 1 und 2).

a) Homologe konservierte Trachealstreifen werden zunächst schleimhautwärts mit Silikon Schutzfolie beschichtet.

b) Dieses Implantat wird paratracheal vorimplantiert.

c) Nach unterschiedlicher Vorimplantationszeit erfolgt nach Entfernung der Folie ein Einschwenken des Implantates in einen operativ gesetzten Trachealdefekt.

d) Nach-Beobachtung der Tiere, um das Verhalten dieser Transplantate zu überprüfen.

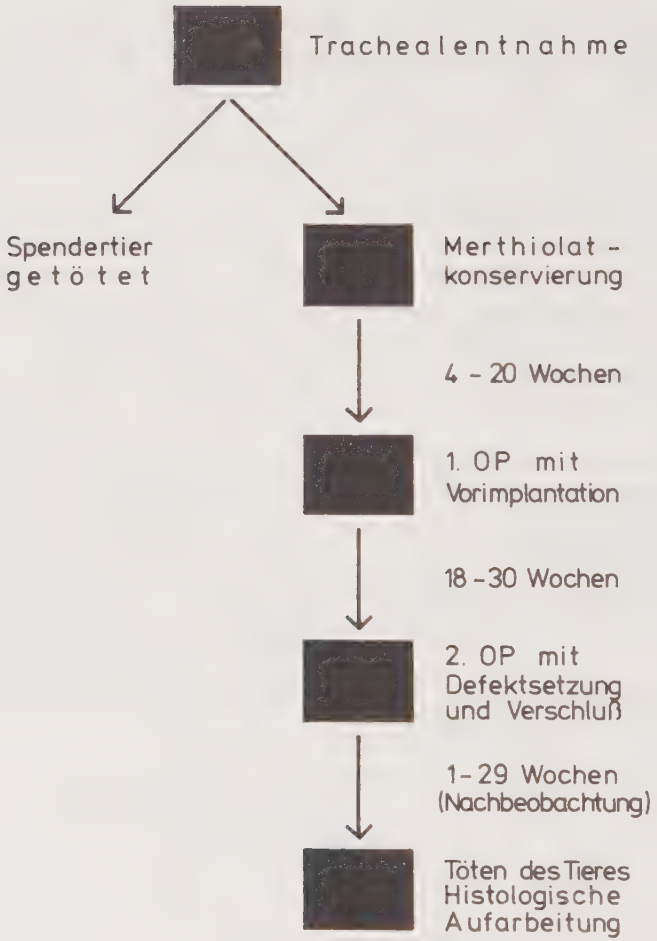


Abb. 1 Deckung fensterförmiger Trachealdefekte mit homologer Trachea (Versuchsschema als Blockdiagramm mit Zeitangabe)

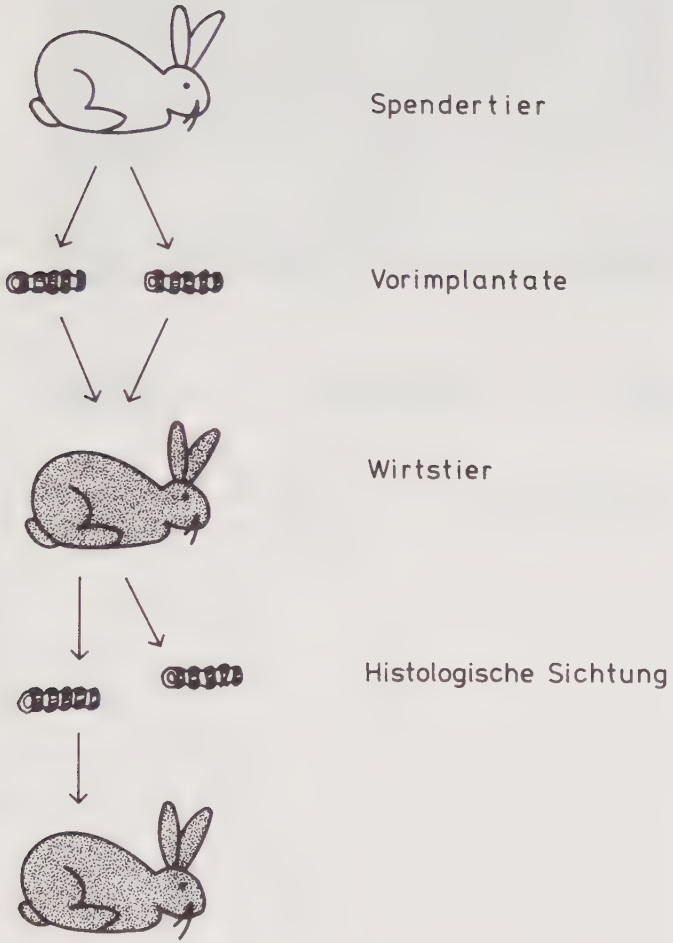


Abb. 2 Deckung fensterförmiger Trachealdefekte mit homologer Trachea (Versuchsschema in Bildform)

Abb. 3 Konserviertes Trachealsegment von 10 Knorpelringen Länge, links unbeschichtet, rechts mit auf der Endothelseite fixierter Silastik-Folie (Silastic-Sheeting 500-1).

4.1. Versuchstiere - Unterbringung und Pflege

Als Versuchstiere wurden Kaninchen beiderlei Geschlechte und nicht weiter spezifizierter Rasse verwendet. Das Gewicht der Tiere schwankte zwischen 3 und 4 kg bei Versuchsbeginn, wobei die Tiere im Verlauf der Versuche an Gewicht zunahmen. Gehalten qurden die Tiere in Holzkäfigen von 100 x 60 x 60 cm (40). Die Tierställe waren überdacht, aber freistehend. Die Tiere wurden nur mit Trockenfutter (Altromin^{R}) gefüttert und bekamen Wasser ad libitum. Nur postoperativ wurde bei einigen Tieren nach Verweigerung dieser Nahrung Grünfutter in Form von Kohl angeboten. Zum Trinkwasser wurde in regelmäßigen Abständen Sulka - N^{R} beigesetzt, um Infektionen mit Kokzidien vorzubeugen.

4.2. Transplantate

Als Organspender dienten gleichartige Kaninchen. Die Implantattracheen wurden Kaninchen nach pharmakologischer Tötung in Gesamtlänge vom Kehlkopf bis zur Bifurkation entnommen. Das umgebende Gewebe wurde weitgehend abpräpariert (Fett, Bindesgewebe, Ösophagus) und Segmente von etwa 1,5 cm bzw. etwa 10 Knorpelringen Länge abgetrennt. Zur Konservierung wurden diese Segmente unmittelbar in Merthiolatlösung (1:4000) eingelegt und im Kühlschrank bei ca. 4° C aufbewahrt. Die Merthiolatlösung wurde 1 x wöchentlich gewechselt. Nach Lagerung von 2 - 3 Wochen in Merthiolat wurden die Tracheasegmente in der Pars membranacea und in der Mitte der Pars cartilaginea durchtrennt, so daß zwei gleich große Abschnitte einer Länge von 10 Knorpelringen, was etwa 1 1/2 cm entspricht, entstanden.

Die Epithelseite wurde mit 0,5 mm starker Silastikfolie genäht. Als Nahtmaterial wurde Mersilene 6-0 USP verwendet (Abb. 3). Danach wurde das Implantat weiterhin in 4°/oo Merthiolat aufbewahrt. Vor Verwendung wurden die so

vorbereiteten Tracheastücke ungefähr 30 Minuten in physiologischer NaCl-Lösung ausgewaschen.

Bei den Empfängertieren wurde in intravenöser Barbiturat-Narkose, ergänzt durch Lokalanästhesie, unmittelbar paratracheal eine Tasche präpariert, in die das Vorimplantat mit der beschichteten Seite zur Trachea hin eingelegt wurde.

In einer zweiten Sitzung nach Zeiträumen von 18 bis 30 Wochen wurde das Vorimplantat in einen frischgesetzten Fensterdefekt der Tiertrachea hineingeklappt, wobei vorher die Silastikfolie (Silastic Sheeting 500-1) entfernt wurde.

4.3. Versuchsdauer und Anzahl der Tiere

Insgesamt wurden die Untersuchungen über 20 Monate (3. Sept. 1975 - 4. Mai 1977) durchgeführt.
Es wurden 34 Tiere operiert, wobei 17 Tiere zur Bestimmung der gesuchten Vorimplantationszeit dienten und schließlich bei 5 Tieren die Vorimplantate in fensterförmige Defekte der Originaltrachea eingeklappt werden konnten.

4.4. Versuchspläne

Über alle operierten Tiere gibt Tabelle 1 Auskunft. Tabelle 2 zeigt einen Überblick der Tiere, die mit gedeckten Trachealdefekten zwischen 4 Tagen und 28 Wochen lebten.

4.5. Operationsmethode

4.5.1. Anästhesie

Nach Legen der Nadel eines Infusionsset (Venofix^{R}) in eine Ohrvene, wurde nach Atropingabe (0,2-0,8 ml) ungefähr 1 ml Nembutal^{R} (60 mg pro ml) als Einschlafdosis gespritzt. Im weiteren Verlauf der Operation wurde nach Bedarf 0,5-2,8 ml Nembutal^{R} nachgespritzt. Ähnliches Vorgehen ist bei De Boer und Downie beschrieben (40).

Tabelle 1

Gesamtübersicht - Vorimplantate

Tier Nr.	Dauer der Vorimplantation	Zeit	Geschlecht	Rasse
1	3. 9.75-14. 4.76	30 Wo.	männlich	Schwarz-Lov groß
2	4. 9.75-14. 4.76	30 Wo.	männlich	Französisch-Silber
3	4. 9.75- 5. 9.75	tot	männlich	Weißer-Wiener
4	16.10.75-23. 4.76	25 Wo.	weiblich	Riesen-Scheck
5	16.10.75-17.10.75	tot	männlich	Schwarz-Lov groß
6	23.10.75- 6. 6.76	30 Wo.	männlich	Riesen-Scheck
7	27.10.75-28.12.75	8 Wo.	weiblich	Französisch-Silber
8	30.10.75- 6. 6.76	29 Wo.	männlich	Französisch-Silber
9	12.11.75-14.11.75	tot	männlich	Schwarz-Lov groß
10	12.11.75-26.11.75	2 Wo.	männlich	Riesen-Scheck
11	13.11.75-14.11.75	tot	weiblich	Französisch-Silber
12	13.11.75-14.11.75	tot	weiblich	Französisch-Silber
13	3.12.75- 8.12.75	1 Wo.	männlich	Belgischer Riese
14	3.12.75-16.12.75	2 Wo.	männlich	Belgischer Riese
15	3.12.75-12.12.75	1,5 Wo.	männlich	Riesen-Scheck
16	4.12.75-14. 4.76	30 Wo.	weiblich	Belgischer Riese
17	4.12.75-14. 4.76	30 Wo.	weiblich	Belgischer Riese
18	4.12.75- 4. 1.76	4 Wo.	weiblich	Belgischer Riese
19	12.12.75-28.12.75	2 Wo.	weiblich	Schwarz-Lov groß
20	12.12.75-13.12.75	tot	männlich	Französisch-Silber
21	13.12.75-14.12.75	tot	männlich	Französisch-Silber
22	15.12.75-11. 1.76	4 Wo.	männlich	Belgischer Riese
23	15.12.75-16.12.75	tot	männlich	Riesen-Scheck
24	15.12.75-28.12.75	2 Wo.	männlich	Riesen-Scheck
25	14. 4.76-16. 4.76	tot	männlich	Belgischer Riese
26	15. 4.76-14. 7.76	12 Wo.	weiblich	Belgischer Riese
27	15. 4.76- 1.19.76	22 Wo.	männlich	Riesen-Scheck
28	15. 4.76-13. 6.76	8 Wo.	weiblich	Schwarz-Lov groß
29	12. 5.76-13. 5.76	tot	männlich	Belgischer Riese
30	12. 5.76- 1.10.76	19 Wo.	männlich	Schwarz-Lov groß
31	14. 5.76-18. 6.76	5 Wo.	männlich	Schwarz-Lov groß

Tier Nr.	Dauer der Vorimplantation	Zeit	Geschlecht	Rasse
32	14. 5.76- 1.10.76	18 Wo.	männlich	Riesen-Scheck
33	10. 6.76-20. 6.76	1,5 Wo.	männlich	Riesen-Scheck
34	10. 6.76-14. 7.76	5 Wo.	männlich	Schwarz-Lov groß

Tab. 1 Gesamtübersicht aller Tiere, bei denen paratracheal homologe Transplantate eingepflanzt wurden.

Die homologen Trachealsegmente wurden nicht im Versuch stehenden Tiere nach Tötung entnommen.

Tabelle 2

Gesamtübersicht - Operative Deckung
von trachealen Fensterdefekten

Tier Nr.	Beobachtungs-periode nach Fensterdefekt-deckung	Zeit	Geschlecht	Rasse
6	6. 6.76-29.11.76	24 Wo.	männlich	Riesen-Scheck
8	6. 6.76-10. 6.76	1 Wo.	männlich	Französisch-Silber
27	1.10.76- 4. 5.77	29 Wo.	männlich	Riesen-Scheck
30	1.10.76-17. 2.77	20 Wo.	männlich	Schwarz-Lov groß
32	1.10.76-26.10.76	4 Wo.	männlich	Riesen-Scheck

Tab. 2 Gesamtübersicht aller Tiere, bei denen ein künstlich gesetzter Trachealdefekt durch ein Vorimplantat plastisch rekonstruiert wurde.

Zur Lokalanästhesie wurde bei allen Operationen 0,5 - 4 ml Xylocain^{R} zusätzlich subcutan ins Operationsgebiet gespritzt. Megacillin^{R}, Hydracillin forte^{R} oder Binotal^{R} wurde nach allen Operationen i.m. injiziert, desgleichen wurde postoperativ nach der Fensterdefektdeckung 25 mg Ultracorten i.v. gegeben. Die Daten sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

4.5.2. Operations-Vorbereitung

Nach der Initialdosis Nembutal^{R} wurden die Tiere im Operationsgebiet mit einem elektrischen Rasierapparat von den Haaren befreit.
Die Operation erfolgte in Rückenlage bei retroflektiertem Hals.

4.5.3. Einstellung des Operationsfeldes

Das Operationsfeld wurde nun mit Merfen^{R} gewaschen und mit einem Schlitztuch abgedeckt (Abb. 4)

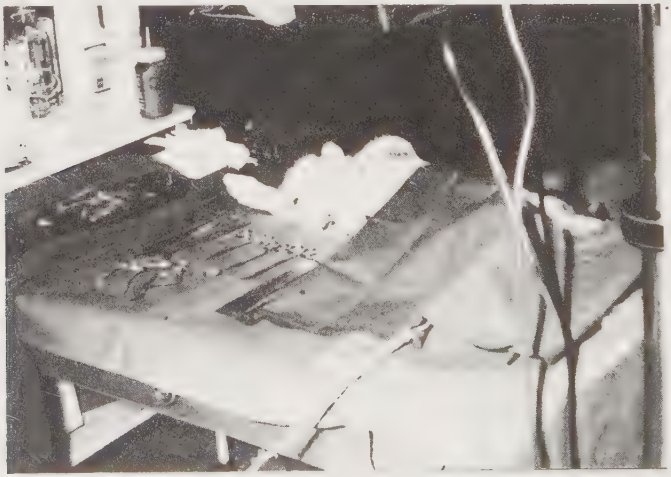


Abb. 4 Operationsfeld mit narkotisiertem und abgedeckten Tier und dem zur Operation nötigem Instrumentarium.

Tabelle 3

Tier Nr.	Narkose (Nembutal, N und Atropin, A)	Lokal-Anästhesie (Xylocain, 1%)	Infektions-prophylaxe	Besonderheiten
1	3,8 ml N 0,2 ml A	./.	4 mill. IE Megacillin	./.
2	3,2 ml N 0,2 ml A	0,5 ml	4 mill. IE Megacillin	postoperativ 3 Tage Durchfall, postoperativ 2 Wo. Husten u. Atemgeräusche
3	2,2 ml N 0,2 ml A	1,0 ml	4 mill. IE Megacillin	intraoperative arterielle Blutung, die postoperativ erneute Blutung u. Tod verursachte
4	3,0 ml N 0,2 ml A	./.	4 mill. IE Megacillin	./.
5	2,0 ml N 0,2 ml A	1,25 ml	4 mill. IE Megacillin	Sektion: linke Lunge u. Bronchien mit rötlich-schaumiger Flüssigkeit angefüllt
6	2,0 ml N 0,2 ml A	2,0 ml	4 mill. IE Megacillin	./.
7	1,8 ml N 0,2 ml A	./.	4 mill. IE Megacillin	Todesursache +) Pneumonie
8	2,2 ml N 0,2 ml A	0,5 ml	4 mill. IE Megacillin	./.
9	1,8 ml N 0,2 ml A	0,3 ml	4 mill. IE Megacillin	./.
10	2,4 ml N 0,2 ml A	./.	4 mill. IE Megacillin	Post mortem Blut aus dem Mund, Diagnose: Pneumonie mit sekundärer Mediastinitis
11	2,6 ml N 0,2 ml A	0,4 ml	4 mill. IE Megacillin	./.
12	1,8 ml N 0,2 ml A	1,0 ml	4 mill. IE Megacillin	./.
13	2,1 ml N 0,2 ml A	0,7 ml	2 Tage lang 3 mill. IE Hydrocillin	Todesursache: Pneumonie

Tier Nr.	Narkose (Nembutal, N und Atropin, A)	Lokal-Anästhesie (Xylocain, 1%)	Infektions-prophylaxe	Besonderheiten
14	1,8 ml N 0,2 ml A	0,2 ml	2 Tage lang 3 mill. IE Hydrocillin 1 Tag lang 1,25 mill. IE Hydro-cillin	3 Tage vor Tod jeweils 0,5 - 0 - 0,5 g Chloramphe-nicol
15	2,1 ml N 0,2 ml A	0,9 ml	2 Tage lang 3 mill. IE Hydrocillin forte 1 Tag lang 1,25 IE Hydrocillin forte	3 Tage vor Tod jeweils 0,5 - 0 - 0,5 g Chloramphe-nicol Todesursache: Pneumonie
16	3,2 ml N 0,2 ml A	0,2 ml	3 Tage lang 3 mill. IE Hydrocillin	Tier hat Schnupfen
17	2,8 ml N 0,2 ml A	0,2 ml	3 Tage lang 3 mill. IE Hydrocillin	./.
18	2,6 ml N 0,2 ml A	0,2 ml	3 Tage lang 3 mill. IE Hydrocillin	4 Tage praemortal 0,8 - 0 - 0,5 g Chloramphenicol Todesursache: Pneumonie
19	2,1 ml N 0,2 ml A	0,7 ml	4 mill. IE Megacillin	5 Tage lang 1,0 - 0 - 1,0 mill. IE Penicillin Todesursache: Pneumonie
20	2,2 ml N 0,2 ml A	0,5 ml	4 mill. IE Megacillin	./.
21	3,1 ml N 0,2 ml A	0,8 ml	4 mill. IE Megacillin	./.
22	2,6 ml N 0,2 ml A	0,2 ml	4 mill. IE Penicillin	3 Tage lang tägl. 1 - 0 - 1 ml Peni-cillin, 6 Tage lang prae mortem 200 mg Reverin, Bakteriolo-gische Untersuchung: in Lunge und Trachea Ecoli und Enterokokker

Tier Nr.	Narkose (Nembutal, N und Atropin, A)	Lokal-Anästhesie (Xylocain, 1%)	Infektions-prophylaxe	Besonderheiten
23	2,8 ml N 0,2 ml A	0,2 ml	4 mill. IE Penicillin	Im Aufwachen 1,0 ml Eukraton iv.
24	1,5 ml N 0,2 ml A	0,7 ml	4 mill. IE Penicillin	Todesursache: Pneumonie
25	2,5 ml N 0,2 ml A	3,0 ml	1 g Binotal	postoperativ 2 Tage lang 0,5 - 0 - 0,5 g Binotal, erschwerte Nasenatmung, Todesursache: Pneumonie
26	2,8 ml N 0,2 ml A	2,2 ml	1 g Binotal	postoperativ 3 Tage lang 0,5 - 0 - 0,5 g Binotal, Todesursache: Pneumonie
27	2,8 ml N 0,2 ml A	2,0 ml	1 g Binotal	postoperativ 2 Tage lang 0,5 - 0 - 0,5 g Binotal, Schnupfen
28	2,8 ml N 0,2 ml A	1,4 ml	1 g Binotal	postoperativ 2 Tage lang 0,5 - 0 - 0,5 g Binotal
29	2,8 ml N 0,2 ml A	1,7 ml	1 g Ampicillin	Todesursache: Lungenödem (Narkose)
30	2,0 ml N 0,2 ml A	1,7 ml	1 g Binotal	postoperativ 2 Tage lang 0,5 - 0 - 0,5 g Binotal
31	1,0 ml N 0,2 ml A	0,4 ml	1 g Binotal	postoperativ 2 Tage lang 0,5 - 0 - 0,5 g Binotal, 50 mg Valeron
32	2,0 ml N 0,2 ml A	1,7 ml	1 g Binotal	postoperativ 2 Tage lang 0,5 - 0 - 0,5 g Binotal, 50 mg Valeron

Tier Nr.	Narkose (Nembutal, N und Atropin,A)	Lokal-Anästhesie (Xylocain, 1%)	Infektions-prophylaxe	Besonderheiten
33	2,0 ml N 0,2 ml A	3,4 ml	1 g Binotal	postoperativ 2 Tage lang 0,5 - 0 - 0,5 g Binotal, Atembeschwerden und Atemgeräusche, Durchfall
34	1,8 ml N 0,2 ml A	3,2 ml	1 g Binotal	postoperativ 2 Tage lang 0,5 - 0 - 0,5 g Binotal Sektion: unterhalb der Haut kleine granulöse Knötchen, Todesursache: Pneimonie

Tab. 3 Tabellarische Aufzählung aller eingesetzten Medikamente und während und nach der Operation aufgetretener Besonderheiten bei den Tieren, bei denen ein Vorimplantat eingepflanzt wurde.

4.5.4.1. Die Vorimplantation

Nach Legen eines 2 - 3 cm langen vertikalen Hautschnitts in Halsmitte wurde der Halssitus schichtweise bis zur Trachea hin weitgehend stumpf freipräpariert, und beidseitig je eine Tasche bis zur Trachealunterfläche dargestellt. Bei der Präparation wurde besonderer Wert darauf gelegt, daß die in diesem Bereich liegenden Gefäße erhalten blieben. Die Vorimplantate wurden in diese Taschen so eingelegt, daß die mit Folie beschichtete Seite zur Luftröhre hinzeigte, und mit einem Mersilene-Faden (6-0 USP) im paratrachealen Bindegewebe fixiert. Ein Transplantat wird später zur Deckung eines operativ gesetzten Defekts verwandt; das zweite zur histologischen Kontrolle nach der Vorimplantationszeit. Der Wundverschluß erfolgte schichtweise mit Catgut (3-0 USP), die Hautnaht mit Mersilene (4-0 USP). Danach erfolgte offener Wundverband mit Liquidoplast^{R}. (Abb. 5)

4.5.4.2. Anlage und Deckung von trachealen Fensterdefekten

Eröffnung des Halses und Darstellung des Trachealsitus erfolgte in üblicher Weise. Ein Vorimplantat wurde entnommen und zur histologischen Untersuchung in 4% Formalin eingelegt. Das gegenseitige Vorimplantat wurde nach Befreiung der Innenschicht von der Silasticfolie bei erhaltener Gewebsverbindung der Außenseite zur Umgebung für die Defektdeckung mobilisiert.

Das so entstandene gewissermaßen gestielte Trachealtransplantat wurde dann in präparierte Fenster in der ortsständigen Trachea eingeschwenkt und dort mit Mersilene (6-0 USP) befestigt. Die Halswunde wurde abschließend schichtweise wieder vernäht, wobei für die Weichteile Catgut (3-0) und für die Haut Mersilene (4-0 USP) verwendet wurde.
Danach erfolgte offener Wundverband mit Liquidoplast^{R}.
(Tabelle 4)

Bei Tier 30 wurde beidseits ein fensterförmiger Defekt geschaffen mit einem ventralen kleinen Tracheasteg zwischen den Defekten. Bis auf die nicht knorpel-gefestigte Pars-Membranacea und den schmalen ventralen Tracheasteg war die Luftröhre hier also praktisch auf einer Länge von ca. 1,5 cm reseziert. In die Defekte wurden nun beide Vorimplantate so hineingeschwenkt und vernäht, daß die Luftröhre wieder in ihrer ursprünglichen Lage und Form neu geschaffen war.

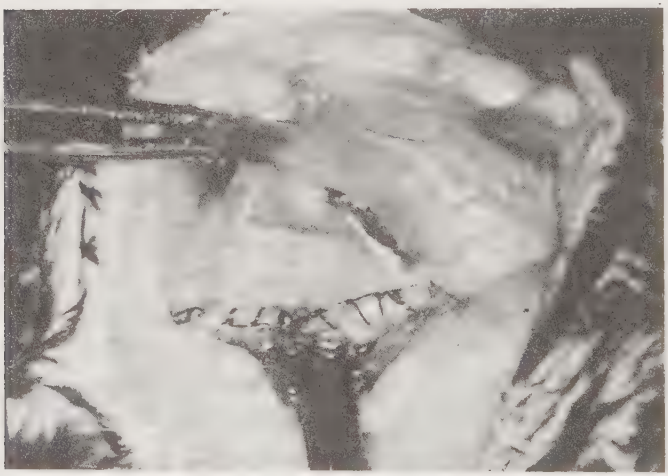


Abb. 5 Operationssitus bei Tier 6, Wirtstrachea auf beiden Seiten von den beschichteten Vorimplantaten umgeben.

Tabelle 4

Tier Nr.	Narkose (Nembutal, N und Atropin, A)	Lokal Anästhesie (Xylocain, 1%)	Infektions-prophylaxe	Besonderheiten
6	2,8 ml N 0,7 ml A	3,0 ml	1 g Binotal 25 mg Ultra-corten H	4 Tage lang jeweils 10 mg Ultracorten H 4 Tage lang jeweils 1 g Binotal
8	2,0 ml N 0,7 ml A	3,2 ml	1 g Binotal 25 mg Ultra-corten	3 Tage lang jeweils 10 mg Ultracorten H 1 Binotal
27	2,5 ml N 0,8 ml A	4,0 ml	1 g Binotal 25 mg Ultra-corten	2,0 ml Eukraton postoperativ 4 Tage lang 10 mg Ultracorten 4 Tage lang 1 g Binotal, 3 Tage lang 10 mg Valium i.m.
30	2,0 ml N 0,7 ml A	1,8 ml	1 g Binotal 25 mg Ultra-corten	2,0 ml Eukraton postoperativ 4 Tage lang Ultra-corten u. Binotal 3 Tage lang 10 mg Valium i.m.
32	2,0 ml N 0,7 ml A	3,0 ml	1 g Binotal 25 mg Ultra-corten	2,0 ml Eukraton 4 Tage lang 10 mg Ultracorten 4 Tage lang 1 g Binotal 3 Tage lang 10 mg Valium i.m.

Tab. 4 Tabellarische Aufzählung aller eingesetzten Medikamente und während und nach der Operation aufgetretener Besonderheiten bei den Tieren, bei denen ein künstlich gesetzter Trachealdefekt plastisch rekonstruiert wurde.

4.6. Postoperative Haltung der Tiere

Die Tiere wurden postoperativ 2 - 4 Tage lang in einem geschlossenen, gewärmten Raum gehalten, der Lufttemperaturen zwischen 19 und 21° C und Luftfeuchtigkeitswerte zwischen 50 und 55% aufwies.

Hierbei wurden die Raumbedingungen in Anlehnung an die Empfehlungen von De Boer gewählt (40). Im Sommer nach einem Tag, im Winter nach 2 - 3 Tagen kamen die Tiere dann in ihre offenen Einzelboxen zurück. Im weiteren Verlauf wurden sie in der ersten Woche täglich untersucht und falls nötig medikamentös behandelt.

Postoperativ wurden alle Tiere mit Antibiotika in Form einer einmaligen Infektionsprophylaxe behandelt. Bei den Tieren 27, 30 und 32 wurde nach der Fensterdefektdeckung postoperativ zur allgemeinen Ruhigstellung 3 Tage lang 10 mg Valium^{R} i.m. verabreicht.

Bei den Tieren 6, 8, 27, 30 und 32 wurde postoperativ neben dem Binotal 25 mg Ultracorten^{R} gegeben, gleichzeitig mit einer 4-tägigen Antibiotika-Prophylaxe mit Binotal^{R}.

4.7. Verläufe

Ein Teil der Tiere wurde in bestimmten Zeitabständen getötet und die Gewebe der Op-Bereiche histologisch aufgearbeitet. Ein anderer Teil der Tiere starb durch Krankheiten, vornehmlich Lungenentzündungen. In keinem Fall wurden bei ihnen die Implantate länger als 12 Stunden in dem verstorbenen Tier gelassen. Die zu untersuchenden Organteile wurden möglichst schonend mit dem umgebenden Bindegewebe entfernt und nach Säuberung mit physiologischer Kochsalzlösung in Formalin eingelegt. Es entstand so eine Reihe unterschiedlich alter Vor- und Haupttransplantate, die dann zur weiteren Aufarbeitung zur Verfügung standen.

4.8. Histologische Technik

Die Formalin-fixierten Knorpelstücke wurden mit üblicher Technik in Paraffin eingebettet. Zur Verfügung stand ein automatischer Einbettapparat. Die Schnittpräparate wurden mit Hämalaun-Eosin bzw. Toluidin blau gefärbt. Die histologische Fotodokumentation wurde mit einem Zeiss-Fotomikroskop auf Agfachrome 50 S - Professionalfilmen vorgenommen.

4.9. Kritik zur Methode

Ein wichtiger Grund für die hohe Spontansterberate der Tiere nach der Operation ist in den einfachen äußeren Versuchsbedingungen zu sehen. Vor allem in der winterlichen Zeit standen die Tiere postoperativ in ihren Boxen, teilweise bei Temperaturen weit unter 0° C in freier Witterung. Insoweit ist es nicht verwunderlich, daß gerade in den Monaten November und Dezember die meisten Tiere die postoperative Phase durch histologisch gesicherte Pneumonien nicht überlebten. Bei Tier 22 wurde im pulmonalen Abstrich Escherichia Coli nachgewiesen; zytopathogenetische Viren ließen sich nie züchten[+)]. Auch konsequente Antibiotikaprophylaxe ist für Folgeversuche empfehlenswert. Allerdings stellte sich bei fast allen Tieren, die postoperativ intensiv mit Antibiotika für mehrere Tage behandelt wurden, eine Behinderung in der Funktion der Hinterläufe heraus, bedingt offenbar durch die großen Injektionsvolumina im Ischiadicus-Bereich.

[+)] Die mikrobiologischen Untersuchungen wurden freundlicherweise vom Institut für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie der Universität Bonn, Direktor Prof. Dr. Brandis, durchgeführt.

5.0. Resultate

5.1.1. Übersicht

Bei fast allen Tieren, die die unmittelbare postoperative Phase überlebten (24), zeigte sich in den ersten 2 oder 3 Tagen nach der Operation eine leichte stridoröse Atembehinderung, die aber sehr bald nachließ und später nicht mehr auffiel. Ein Ausnahme stellte nur Tier 1 dar, das während der gesamten 30 Versuchswochen ein vornehmlich inspiratorisches Atemgeräusch aufwies. Bei keinem der anderen Tiere störten die beidseits der Trachea eingepflanzten Vorimplantate das Wohlbefinden. Nahtinsuffizienzen traten nicht auf. Nach Wundheilung ließ sich keine Bewegungseinschränkung, auch nicht im Halsbereich erkennen.

Tiere, die postoperativ Anzeichen einer Pneumonie zeigten, wurden mit Antibiotika, wie Chloramphenicol, Penicillin, Reverin und Binotal behandelt. Aber auch mit diesen Maßnahmen konnte keines der Tiere, das einmal eine Pneumonie bekommen hatte, gerettet werden.

Bei einem Tier (Tier 14) ergab sich eine Komplikation durch Sprung aus einem ungefähr 70 cm hohen, oben offenen Käfig, auf den Boden mit Verletzung des rechten und linken Hinterlaufes. Das Tier konnte sich daraufhin nicht mehr richtig fortbewegen, und verstarb nach etwa 14 Tagen.

5.1.2. Vorimplantate - Makroskopische Reaktion des Implantat-Lagers

In den ersten postoperativen Tagen zeigte sich eine blutige Infiltration des Implantates. Das resorbierbare Nahtmaterial war noch vorhanden, und es bot sich zusätzlich das Bild einer Entzündung im Operationsgebiet.

Bei den Tieren, die nur kurz (1 - 4 Wochen) im Versuch waren, bot sich ein ähnliches Bild im Implantatbett. Auch hier waren

fast sämtliche Schichten von subfaszial bis zur Trachea entzündlich verändert.

Nach etwa 5 - 6 Wochen bildete sich die Entzündung zurück. Die subkutanen Schichten und das Implantatlager wiesen keine entzündlichen Infiltrationen mehr auf. Bei den Tieren 31 und 34 (5 Wochen) waren kleine Gefäße zu sehen, die sich um das Implantat lagerten. Bei einem Tier (31) zeigte sich schon eine bindegewebige Hülle, die die vorimplantierten Trachealstücke umschloß.

Die Tiere, bei denen die Operation länger als 8 Wochen vorüber war, zeigten ein völlig reizlos eingeheiltes Implantat. Makroskopisch waren keine Anzeichen einer Entzündung zu erkennen. Deutlich waren 2 oder 3 relativ große Gefäße zu sehen, die von außen her an das Implantat zogen. Die homologen Tracheastücke waren mit einer bindegewebigen Kapsel umgeben, die reizlos und fest erschien. (Tab. 5)

5.1.3. Vorimplantate - Makroskopische Reaktion des Vorimplantates

Ausnahmslos waren die Vorimplantate in ihrer ursprünglichen Form erhalten. Sie zeigten weder in der Ausdehnung noch in der Konsistenz eine merkbare Veränderung, die auf einen Auflösungsprozeß schließen ließ. Die einzelnen Knorpelringe waren in bekannter Weise erkennbar und gaben mit dem dazwischenliegenden Bindegewebe dem Implantat eine stabile Struktur.

Unter der Silastikfolie erkannte man eine gleichmäßig glänzende, milchig-weißlich schimmernde Oberfläche. Nur bei den Tieren, die zwei Wochen im Versuch waren, kann noch nicht von einem neu gebildeten Belag gesprochen werden, vielmehr machte bei diesen Implantaten die Oberfläche noch den Eindruck, wie sie ihn vor der Implantation gemacht hatte, nämlich leicht höckerig und wellig, bedingt durch die vorangegangenen Manipulationen am Implantat.

Abszeßbildung im Vorimplantat bzw. unter der Folie wurden in keinem Fall beobachtet.

Die Gewebs-Reaktionen der einzelnen Tiere sind in Tabelle 5 dargestellt.

5.2. Vorimplantate - Histologische Auswertung

Schon nach der kurzen Implantationszeit von 2 - 4 Wochen glättete sich die beschichtete Seite des Implantates und überzog sich bereits mit einem bindegewebigen Saum.

Tabelle 5

Makroskopische Befunde - Vorimplantate

Tier Nr.	Implantatbett		Vaskularisation		Bindegewebige Reaktion		Besonderheiten
	re.	li.	re.	li.	re.	li.	
1	-	-	++	++	+++	+++	Beide Implantate waren mit der Original-Trachea bindegewebig verwachsen, Abtrennung erschwert
2	-	-	++	++	+++	+++	./.
3	+	+	./.	./.	./.	./.	./.
4	-	-	+++	+++	+++	++	./.
5	+	+	./.	./.	./.	./.	./.
6	-	-		++	++	+++	Feste Verwachsung der bindegewebigen Hülle mit der Umgebung
7	-	-	+	+	++	++	./.
8		-	++	++	+++	++	li. Implantat tief in Richtung Carina gewandert
9	+	+	./.	./.	./.	./.	./.
10	+	+	+	+	./.	./.	Implantat bereits intensiv mit der Original Trachea verwachsen
11	+	+	./.	./.	./.	./.	./.
12	+	+	./.	./.	./.	./.	./.
13	+	+	./.	./.	./.	./.	./.
14	+	+	./.	./.	./.	./.	./.
15	+	+	./.	./.	./.	./.	./.
16	-	-	++	++	+++	+++	Feste Verwachsungen der bindegewebigen Hüllen mit der Umgebung
18	-	-	+	+	+	+	./.
19	+	+	./.	./.	./.	./.	./.
20	+	+	./.	./.	./.	./.	./.
21	+	+	./.	./.	./.	./.	./.

Tier Nr.	Implantatbett		Vaskularisation		Bindegewebige Reaktion		Besonderheiten
	re.	li.	re.	li.	re.	li.	
22	+	+	./.	./.	./.	./.	Eitriger Abszeß im Operationsgebiet
23	+	+	./.	./.	./.	./.	./.
24	-	-	./.	./.	./.	./.	./.
25	+	+	./.	./.	./.	./.	./.
26	-	-	+	+	+	+	Parallelstruktur der Knorpelringe ist aufgehoben, einzelne Knorpelringe sind gequollen auf Kosten des Bindesgewebes
27	-	-	++	++	+++	+++	./.
28	-	-	+	+	++	++	./.
29	+	+	+	+	++	+	./.
30	-	-	++	++	+++	+++	./.
31	-	-	+	+	+	+	./.
32	-	-	++	++	+++	+++	Nahtmaterial mit Narbengewebe überzogen
33	+	+	./.	./.	./.	./.	./.
34	-	-	+	+	./.	./.	./.

Tab. 5 Gewebliche Veränderung aller bei den Tieren 1 - 34 eingepflanzter Vorimplantate und der Implantatlager.

Zeichenerklärung:

./. kein Befund

\- keine Gewebereaktion

\+ schwache Gewebereaktion

++ deutliche Gewebereaktion

+++ ausgeprägte Gewebereaktion

Auch die Nahtmaterialien sind dann schon von lockerem Bindegewebe reizlos umrahmt. Es zeigen sich keine zelligen Infiltrate, die auf eine Abwehrreaktion hinweisen. Man erkennt noch keine Anzeichen einer Verfilzung des Implantates mit der Umgebung. Einzelne Erythrozyten sind den Grenzschichten aufgelagert. An einigen Stellen hat man den Eindruck, daß sich eine Kapillarbildung andeutet. (Abb. 6 und 7)

Bei den 8 Wochen im Versuch stehenden Tieren läßt sich sagen, daß die Implantate fest mit dem umliegenden Gewebe verwachsen sind. An den verpflanzten Trachealspangen sind geringfügige Zeichen von Resorption erkennbar. (Abb. 8 und 9)

Zum Teil erkennt man nur Kalkschollen, die von Bindegewebe umgeben sind. Man sieht die nur geringe zellige Infiltration, dagegen Kapillarreichtum und einen deutlichen bindegewebigen Saum, der sich über die alte Schleimhaut geschoben hat. Darunter zieht eine einschichtige flachzellige Schicht, die an einen Endothel-Belag erinnert. In verdämmernden Drüsenresten zeigen sich einzelne deutlich mit Kernfärbung behaftete epitheliale Zellen ohne Ausformung einer Drüse. Auch Fadenmaterialen sind überall reizlos eingeheilt.

Implantate nach etwa 16 Wochen zeigen noch stärkere Integration des Implantates mit dem Wirtsgewebe. Man erkennt unter der Folienbeschichtung jetzt einen dichten bindegewebigen Filz, der das ganze Implantat überzieht. In dem Filz sind langgestreckte Erythrozyten. In den Randzonen der Knorpelspangen sind zur inneren Oberfläche hin wieder zelluläre Elemente erkennbar, in deren Umgebung sich eine deutliche Kapillarisierung erkennen läßt. Der Kapillarreichtum ist unter der Folie um so stärker, je dicker sich der Filz ausgebildet hat. Frühere drüsige Elemente sind schollig degeneriert. Sie sind reizlos mit Bindegewebe eingesäumt. (Abb. 10)

Bei den Langzeitversuchen (19 - 30 Wochen) läßt sich folgendes sagen:

Das Trachealtransplantat ist reizlos und fest mit dem umgebenden Bindegewebe verwachsen. Das Bindegewebe wirkt reizlos. Es sind keine auffälligen Zellinfiltrate im Präparat zu sehen. In Präparat 30 (19 Wochen) sieht man bindegewebig eingerahmte verdämmernde schollige Anteile alter Muskulatur. Die ehemalige Trachealschleimhaut, in der man schollige Drüsenanteile ohne Kerne erkennt, ist von einem kapillarreichen Bindegewebsteppich überzogen, der zum Lumen hin, also zur Beschichtung, glatt begrenzt ist. Das implantierte Gewebe ist mit dem Überzug in festem Verbund. Der transplantierte Knorpel ist in seinen beiden Flächen durch einen unterschiedlichen Zellbesatz gekennzeichnet. In der Verbindungszone zum Wirtsgewebe erkennt man einen Saum rot-violett gefärbter Kerne, während zur Mucosa hin, zur Beschichtung also, keine färbbaren Elemente erkennbar sind.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bei den Tieren, bei denen die homologe Trachea länger als 4 Wochen vorimplantiert waren, ein Einheilungsprozeß zu sehen ist. Bei diesen Tieren scheint mit längerer Implantationszeit eine gewisse Resorption des Knorpels einzutreten, wobei der Knorpel allerdings durch Kalk teilweise ersetzt wird. Alle Implantate mit Versuchsdauern von mehr als 4 Wochen sind von einer bindegewebigen Kapsel umgeben, neue Gefäße sind histologisch deutlich zu erkennen. Neues Flimmerepithel ist in keinem der Fälle histologisch zu erkennen. Im ehemals submukösen Gewebe läßt sich im Originaltracheapräparat ein Kapillarreichtum mit funktionsfähigen Drüsen erkennen, bei den Vorimplantaten sind diese Drüsen schollig umgewandelt. (Abb. 11)

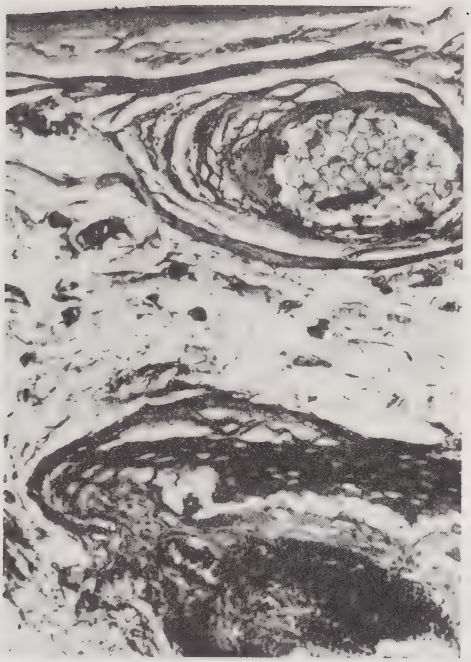


Abb. 6 Vorimplantat nach 4wöchiger Implantationszeit (Tier Nr. 22) HE Lumenseite des Transplantates schon geglättet und von bindegewebigem Saum überzogen. Nahtmaterial von lockerem Bindegewebe reizlos umrahmt.

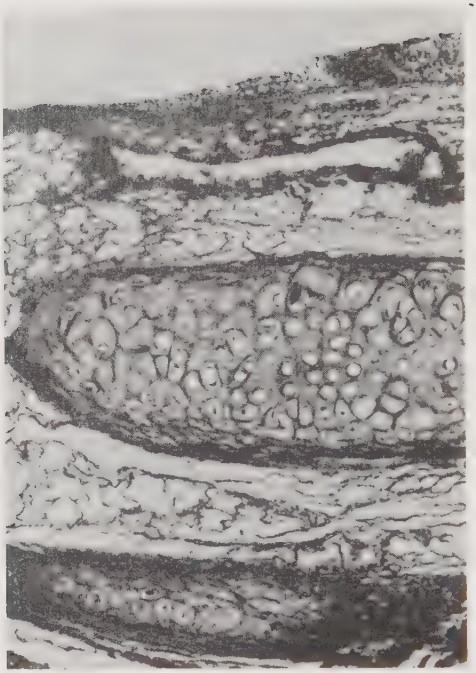


Abb. 7 Vorimplantat nach 4wöchiger Implantationszeit (Tier Nr. 22) HE. Es gibt keine Anzeichen der Verfilzung des Implantates mit der Umgebung, an einigen Stellen deutet sich eine Kapillar-Bildung an.

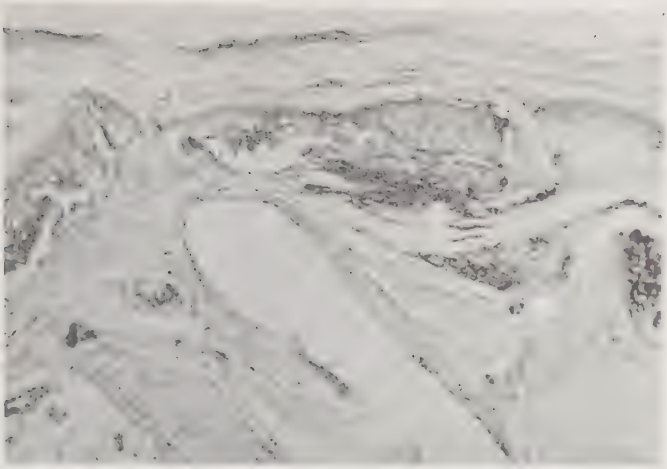


Abb. 8 Vorimplantat nach 8-wöchiger Implantationszeit (Tier Nr. 22) HE. Implantiertes Gewebe reizlos, Kapillarreichtum und bindegewebiger Saum, der sich über die alte Schleimhaut gezogen hat. Verdämmernde Drüsenreste, ohne Ausbildung einer wohlgeformten Drüse.

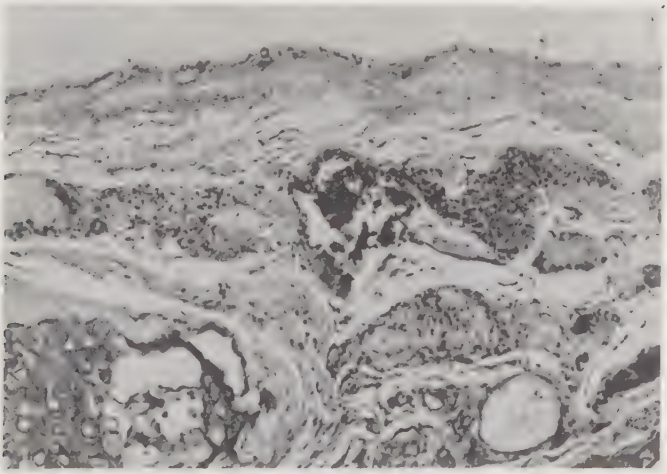


Abb. 9 Vorimplantat nach 8-wöchiger Implantationszeit (Tier Nr. 7) HE. An den verpflanzten Trachealspangen ist deutlich Resorption zu erkennen, teilweise Kalkschollen, die bindegewebig umgeben sind.

Abb. 10 Vorimplantat nach 12-wöchiger Implantationszeit (Tier Nr. 26) HE. Zur Randzone der Knorpelspange mehr zelluläre Elemente erkennbar als zur Lumeninnenseite (Oben im Bild) Kapillarreichtum unter der Folie um so stärker, je dicker die Narbenplatte ausgebildet ist.

Abb. 11 Vorimplantat nach 30-wöchiger Vorimplantationszeit (Tier Nr. 1). Ehemalige Trachealschleimhaut mit kapillarreichem Bindegewebsteppich überzogen, zum Lumen hin glatte Begrenzung. Implantiertes Gewebe mit dem Wirtsgewebe in festem Verband.

5.3. Deckung von trachealen Fensterdefekten - Reaktion der Trachea

Bei den Tieren 8 (Implantationszeit 4 Tage) und 32 (Implantationszeit 25 Tage) zeigte sich -- mehr bei Tier 8 als bei Tier 32 - eine deutliche Rötung des das Implantat umgebenden Gewebes. Deutlich waren Anzeichen einer nicht eitrigen Entzündung zu erkennen. Die Trachea wies im Bereich der Fensterdefektdeckung keine Stenose auf, das Implantat saß in beiden Fällen noch an seinem vorbestimmten Ort. Im Lumen der Luftröhre befand sich eine serös-schleimige farblose Flüssigkeit (Tab. 6).

Ein anderes Bild ergaben die Tiere 6 (Implantationszeit 24 Wochen), 27 (Implantationszeit 29 Wochen) und 30 (Implantationszeit 20 Wochen). Nach 24-wöchige Implantationszeit war das Operationsfeld reizlos verheilt. Es war kein Anhalt einer Entzündung zu erkennen. Von außen zogen Blutgefäße zur Trachea hin und schienen diese zu versorgen. Auch der Bereich des Implantates zeigte keinen Anhalt für eine Entzündung.

Nach Skelettierung der Trachea stellte sich das Implantat in leider geänderter Form vor (Abb. 12). Die einzelnen Knorpelringe erschienen geschwollen und etwas gewunden und befanden sich nicht mehr vollständig in ihrer angeordneten Form. Sich überlagernd, standen die einzelnen Knorpelringe im Nahrbereich im unterschiedlichen Winkel zueinander. Das normalerweise zwischen den Knorpelringen liegende Bindegewebe schien vermindert.

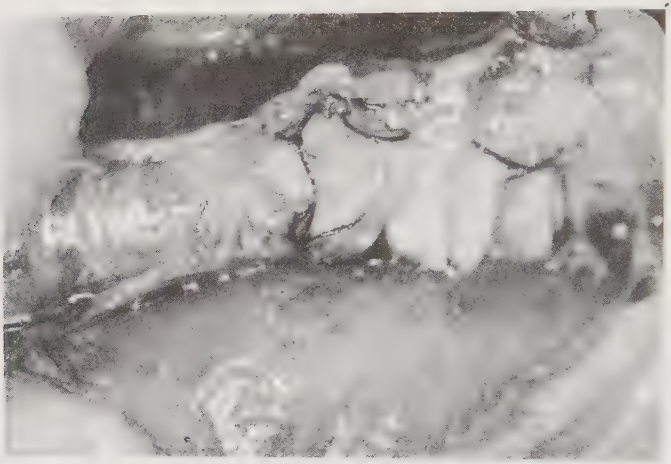


Abb. 12 Implantat nach Defektdeckung (Tier Nr. 6), etwas gewundene und nicht mehr vollständig in ihrer Form angeordnete Knorpelringe. Das Bindesgewebe zwischen den Knorpelringen scheint vermindert.

Nach Eröffnung der Trachea zeigte sich an der Stelle, wo das Implantat saß, eine leichte Stenosierung. Das Präparat zeigte aber eine relativ glattwandige, schleimhautähnliche Auskleidung. Nur an den Stellen, wo das Nahtmaterial durch die Schleimhaut hindurch zu sehen ist, zeigen sich kleine Täler, Wölbungen und Krypten (Abb. 13).

Tabelle 6

Tier Nr.	Implantat-bett	Neue Gefäße	Stabilität	Stenose	Besonderes
6	-	++	fraglich	leicht, aber nicht entscheidend	Knorpelringe geschwollen und ungleichmäßig gelagert
8	+	./.	./.	keine	./.
27	-	+	sehr gut	keine	rosarote Schleimhaut
30	-	+	fraglich	leicht, aber nicht entscheidend	Mersilenefäden liegen ungeordnet auf der Oberfläche
32	+	./.	./.	keine	./.

Tab. 6 Gewebliche Veränderungen an den Trachealplastiken bei den Tieren 6, 8, 27, 30 und 32.

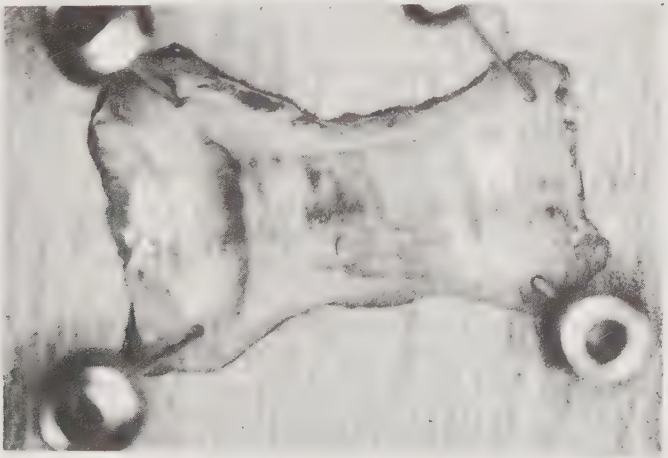


Abb. 13 Eröffnete Trachea an der Implantatstelle 29 Wochen nach Defektdeckung (Tier Nr. 27), glattwandige schleimhautähnliche Auskleidung, an einer Stelle durchschimmerndes Nahtmaterial, dort kleine Krypten und Täler.

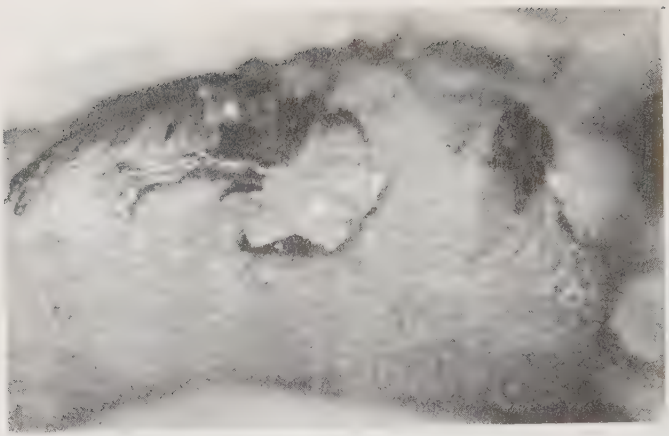


Abb. 14 (Tier Nr. 27). An den Stellen, wo Nahtmaterial zu sehen ist, sind Krypten und Täler, sonst glattwandiges Endothel.

Bei Tier 30 nach 20 Wochen Implantationszeit war das Implantat frei von Entzündung, die umgebenden Schichten waren reizlos verheilt. Die skelettierte Trachea zeigt wiederum eine leichte Stenosierung im Bereich des Implantates. Die Mersilenefäden lagen auf der Oberfläche des Implantates. Der Knorpel machte aber einen, im Gegensatz zum vorigen Präparat, stabilen Eindruck. Er war nicht geschwollen, das Implantat befand sich in guter Verfassung. Nach Eröffnung der Trachea zeigte sich eine vollständige epitheliale Auskleidung des Lumens. Nur an einer Stelle schimmert durch die Deckschicht Fadenmaterial durch (Abb. 14).

Ein ganz anderes Bild bot Tier 27 nach 29 Wochen Implantationszeit. Hier zeigte sich eine reizlose Einheilung des Implantates. Die Trachea war auch an der Stelle des fensterförmig gedeckten Defektes völlig intakt. Es gab keinen Anhalt auf wesentliche Stenosierung. Die einzelnen Knorpelringe lagen wohlgeordnet in ihrer ursprünglichen Form und bildeten eine stabile Defektüberbrückung. (Abb. 15)

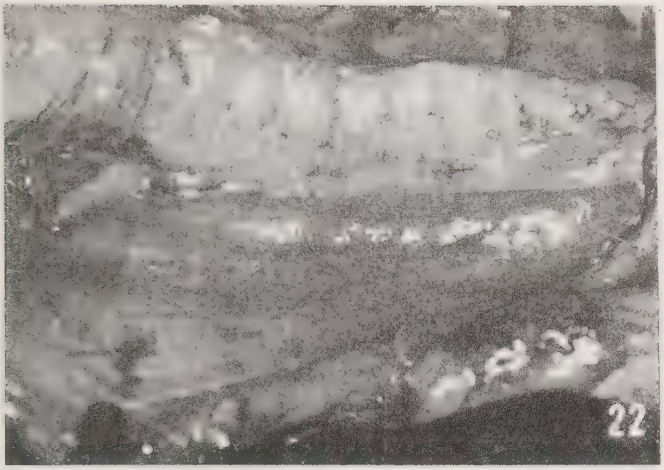


Abb. 15 Nach 29-wöchiger Defektdeckung (Tier Nr. 27) an der Implantatstelle reizlose Einheilung.Keine Stenosierung, Knorpelringe völlig gleichartig und in keiner Form degeneriert (Außenansicht).

Die Tracheainnenseite zeigte eine glatte endothelähnliche Auskleidung. Das gebrauchte Nahtmaterial war nur schemenhaft zu erkennen. Die glattwandige Auswandung wies keine Stenose auf, die Atemwege waren vòllkommen frei (Abb. 16).

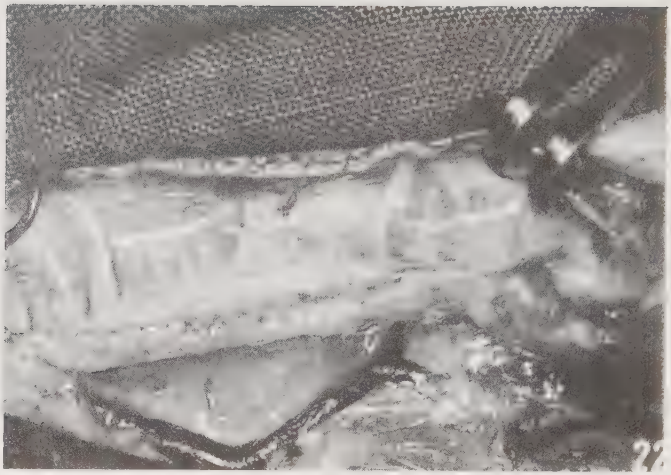


Abb. 16 Gleiches Tier wie Abb. 14, jetzt nach Eröffnung der Trachea. Es ist keine Stenosierung zu erkennen, völlig glattwandige Innenfläche.

5.4. Deckung von trachealen Fensterdefekten - Endoskopische Betrachtung

Nach Tötung der Tiere wird die Trachea unmittelbar unter dem Kehlkopfskelett eröffnet. Die Endoskopie gelingt mit der Geradeaus- bzw. 30°-Hopkins-Optik, wie sie für die klinische Sinuskopie verwandt wird.

Man erkennt bei der endoskopischen Ausleuchtung der Trachea vollständig reizlose Trachealauskleidungen. Im Transplantatbereich sind zarte, fleckige Narben zu erkennen. Wesentliche Einschnürungen der Trachea kommen nicht vor. Einige der Transplantate sind allenfalls etwas in ihren Kanten offenbar wegen unzureichender Nahttechnik, in das Lumen vorspringend.

Selbst bei doppelseitiger Defektdeckung entsteht keine wesentliche Trachealeinengung. Auch hier sind glatte, spiegelnde Oberflächen zu erkennen. Mersilene-Fäden schimmern durch zarte Überzüge.

Mit der üblichen endofotografischen Technik werden die Befunde dokumentiert.

5.5. Deckung von trachealen Fensterdefekten - Histologische Betrachtung der Trachea

Nach 4 Wochen ist bei Präparat 32 das Implantat mit der ortsständigen Trachea reizlos und fest verwachsen. Man erkennt das übliche Bild eines Narbenmantels unter der Beschichtung. Hier sind einzelne quergetroffene Kapillaren zu erkennen. Lediglich ein endothelähnlicher Überzug begrenzt zum Lumen hin das Bindesgewebe. Es gibt kaum zellige Infiltrationen um das Implantat. Im Präparat sind die neuen und alten Kapillaranteile zusammengesintert und als schollige Inseln erkennbar.

Nach 20 Wochen läßt Präparat 30 eine Übergangszone zwischen ortsständigen und transplantiertem Gewebe erkennen. Das ortsständige Gewebe zeichnet sich durch weitlumige Kapillarräume und Flimmerepithelüberzug aus, während das implantierte Gewebe, wie üblich, durch einen Narbenteppich mit glattem Endothelbelag gekennzeichnet ist. In dem Narbenteppich erkennt man einzelne Kapillaren, jedoch keine sinusuiden Gefäße. Lumenwärts ist auch hier ein Zellbelag zu erkennen, der jedoch höher als im ortsständigen Gewebe ist. (Abb. 18 und 19)

Nach 29 Wochen Versuchsdauer (Tier 27) zeigt sich ein typisches Bild nach Langzeitimplantation. Beim Vergleich der ortsständigen Trachea mit dem Implantatbereich fällt auf, daß die submucösen weiten Blut- und Lymphkapillaren, wie sie in der ortsständigen Trachea vorhanden sind, im Implantatbereich nicht aufzufinden sind. Zusätzlich erkennt man, daß an diesem Tier lumenwärts hin nicht nur ein endothelähnlicher Zellbesatz existiert, sondern eine schleimhautähnliche Decke, die im Zellbesatz nicht so schmal und schlankzylindrisch gebildet ist wie bei normalem Flimmerepithel.
(Abb. 17)

Abb. 17 (Tier Nr. 27) HE. Im Implantatbereich fällt auf, daß die submucösen Blut und Lungenkapillaren, wie in der ortsständigen Trachea zu finden, im Implantatbereich nicht auftreten. Oben im Bild findet sich eine schleimhautähnliche Decke, aus nicht schlankzylindrischen Zellen, wie sie bei normalem Flimmerepithel auftreten.

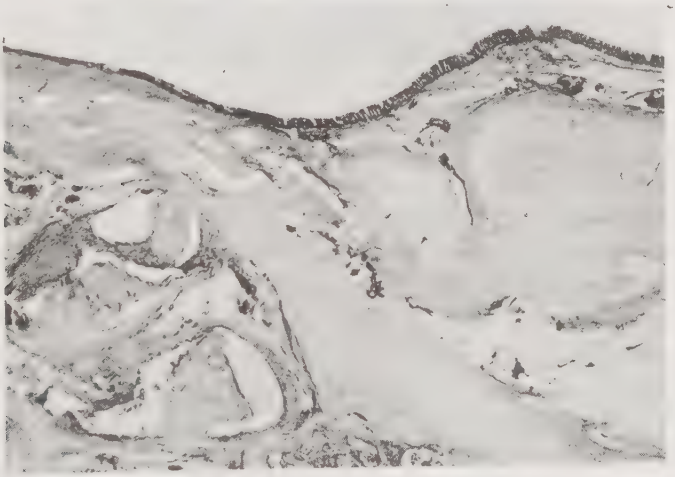


Abb. 18 (Tier Nr. 30) HE. Deutliche Übergangszone zwischen ortsständigem und transplantiertem Gewebe. Lumenwärts Epithelbelag, jedoch nicht so hochprismatisch wie im ortsständigen Gewebe.

Abb. 19 (Tier Nr. 30) Siehe Beschriftung Abb.18

5.6. Deckung von trachealen Fensterdefekten - Elektronenmikroskopische Betrachtung der Trachea

Zusätzlich zu den üblichen lichtmikroskopischen Schnittuntersuchungen gelangten drei unterschiedliche Gewebeproben zur feinstrukturellen Oberflächenanalyse. Bei dieser rasterelektronenmikroskopischen Untersuchung der epithelialen Oberflächen ergeben sich klare Unterschiede zwischen ortsständigem Wirtsgewebe und Transplantat.

Während das Wirtsgewebe durch regional wechselnde Anordnung von Kinozilien-, Mikrovilli- und Drüsenzellen gekennzeichnet ist (Abb. 20), treten in den Implantaten und in der Übergangszone zwischen beiden Epithelien in Abhängigkeit von der Überlebenszeit feinstrukturelle Abweichungen hiervon auf. Der Einfluß der Konservierungszeit wurde nicht ausgetestet, da sie bei allen Tieren ca. 6 - 20 Wochen betrug.

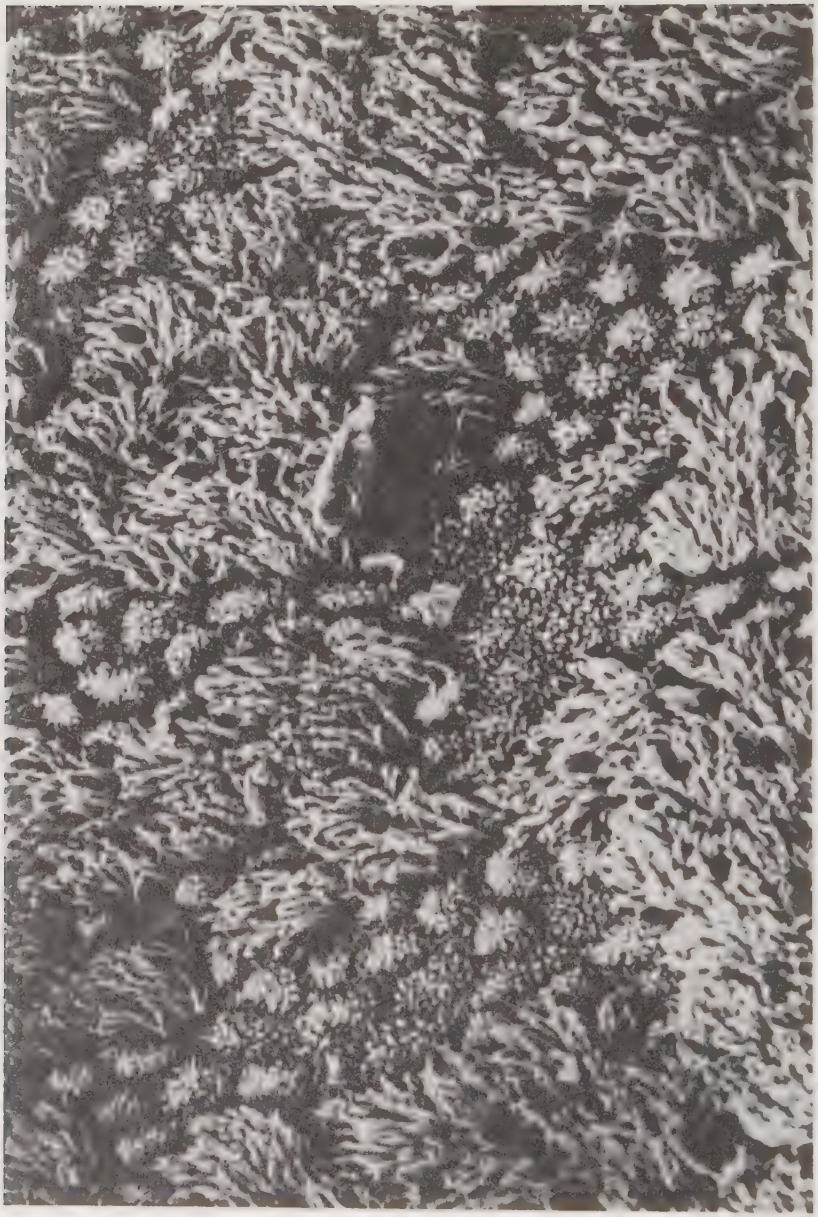
Bei Tier 32 (ÜLZ 4 Wochen) ist der Zilienverlust im Übergangsgebiet zwischen normalem Epithel und Implantatschädigungszone auffallend (Abb. 21). Auffällig ist ferner, daß es auch mitten im Schädigungsgebiet immer wieder Inseln gibt, in denen kleine Büschel oder Gruppen von locker stehenden prismatischen Zellen mit Zilien auftreten (Abb. 21), insbesondere deshalb auffällig, weil diese Zellen z.T. das subepitheliale Kollagennetz durchbrechen, da sie z.T. mit ihrer Basis tiefer liegen. Drei Erklärungen sind möglich. Erstens, es handelt sich um erhalten gebliebene Drüsenteile bzw. deren Ausführungsgänge, von denen aus das Epithel wieder proliferiert. Zweitens könnte es sich um eine Art Transdetermination der Bindegewebszellen der Lamina propria handeln. Drittens, von erhalten gebliebenen basalen Reservezellen geht nach anfänglichem Zellverlust eine erneute Epithelialisierung aus. Das polymorphe Erscheinungsbild der Zellen im Implantat (Abb. 21) läßt vorerst noch keine eindeutige Interpretation zu.

Bei Tier 30 (ÜLZ 20 Wochen) läßt ebenfalls eine Tendenz zur Verminderung von Kinozilien tragenden Zellen beobachten, es treten aber keine typischen Epitheldefekte auf. Es resultieren vielmehr atypische Faltenaufwerfungen (Abb. 22), v.a. in der Randzone, des Implantates. Hier beobachtet man neben den in kleinen Gruppen auftretenden Zilienzellen mit verkürzten Zilien größere Verbände von Zellen mit sehr kurzen Mikrovilli und deutliche Zeichen von sektorisch aktiven Zellen (Abb. 22). Die Mikrovilli können so verkürzt sein, daß sie lediglich noch als eng nebeneinander auftretende und die gesamte Oberfläche der Zellen bedeckende, kugelige Erhebung imponieren (Abb. 22). Ausgeprägter sind diese Veränderungen in der Mitte des Implantates. Hier finden sich wiederholt Hinweise auf die Entstehung von sogenannten Riesenzilien (Abb. 22).

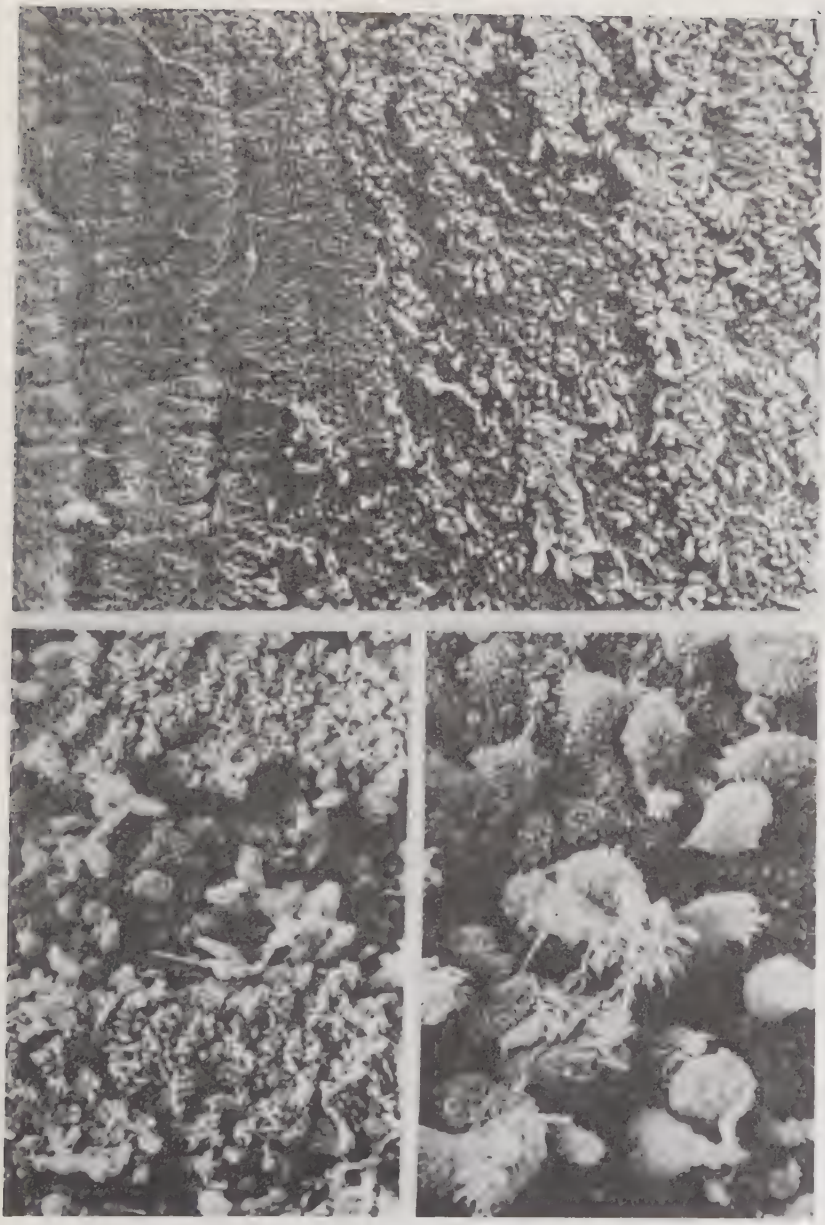
Bei Tier 27 (ÜLZ 29 Wochen) traten schon bei geringer Vergrößerung im REM sichtbare Defekte des Oberflächenepithels auf, die in ihrer Ausdehnung aber gering waren und als Insel in den Implantaten zu finden waren (Abb. 23). Bei diesen Defekten muß man folgende Stufen oder Phasen unterscheiden. Im Übergangsgebiet zum normalen respiratorischen Epithel sieht man Zellen mit Zilienverlust (Abb. 23) und zunehmend schließlich flache Zellen (Abb. 23). Vermutlich handelt es sich bei letzteren um basal gelegene Zellen, möglicherweise "Reservezellen" für mitotischen Ersatz. Hiermit in Übereinstimmung wäre die Tatsache, daß wiederholt versprengt auftretende prismatische Zellen in diesen Gebieten mit den basalen Zellen beobachtbar sind (Abb. 23). Die flächigen Gebiete mit den basalen, stehengebliebenen Zellen können miteinander konfluieren und übergehen in Zonen, bei denen auch diese Zellen noch verschwinden. Es resultiert dann ein Blick auf das Kollagenlager unterhalb des Epithels in der Basalmembran, wobei man oft noch die Nischen der herausgelösten Zellen als kleine Nester erkennen kann (Abb. 23).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die feinstrukturellen Untersuchungen die lichtmikroskopischen Daten einer durchgehend zellulären epithelialen Deckschicht im Bereich der Implantate auch nach langen Konservierungsdauern und eine im wesentlichen reizlose Einheilung der Implantate bestätigen. Dennoch bleibt hervorzuheben, daß sich generell eine veränderte Oberflächenmorphologie der Zellen ablesen läßt, was nur gelegentlich durch kleine versprengt auftretende Inseln kinozilienbesetzter Zellen durchbrochen wird. Ob diese Kinozilienzellen dabei aus dem ursprünglich vorhandenen respiratorischen Epithel des Implantates hervorgehen oder aber ob sie durch die gesteigerte Proliferation von regenerierfähigem Drüsengewebe oder gar durch Transdetermination von subepithelialen Bindegewebszellen hervorgehen, ist aufgrund der geringen Versuchstierzahl nicht zu entscheiden. Es läßt sich keine eindeutige negative oder positive Tendenz hinsichtlich der Vollständigkeit der Epithelerhaltung bzw. Epithelregeneration zwischen Überlebenszeiten von vier bzw. 29 Wochen feststellen. Grundsätzlich ist aber das Implantat --mit ganz geringfügigen Ausnahmestellen - zumindest von einem dichten Verband flacher (Reserve-) Zellen gedeckt. Die Armut an Kinozilienzellen in den untersuchten Transplantaten läßt den Verdacht nach zumindest herabgesetzter normaler "respiratorischer" Funktion der Implantatepithelien aufkommen.[+)]

+) Die Rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden mit der freundlichen Unterstützung von Prof. Dr. med. Breipohl im Anatomischen Institut der Universität Essen durchgeführt.

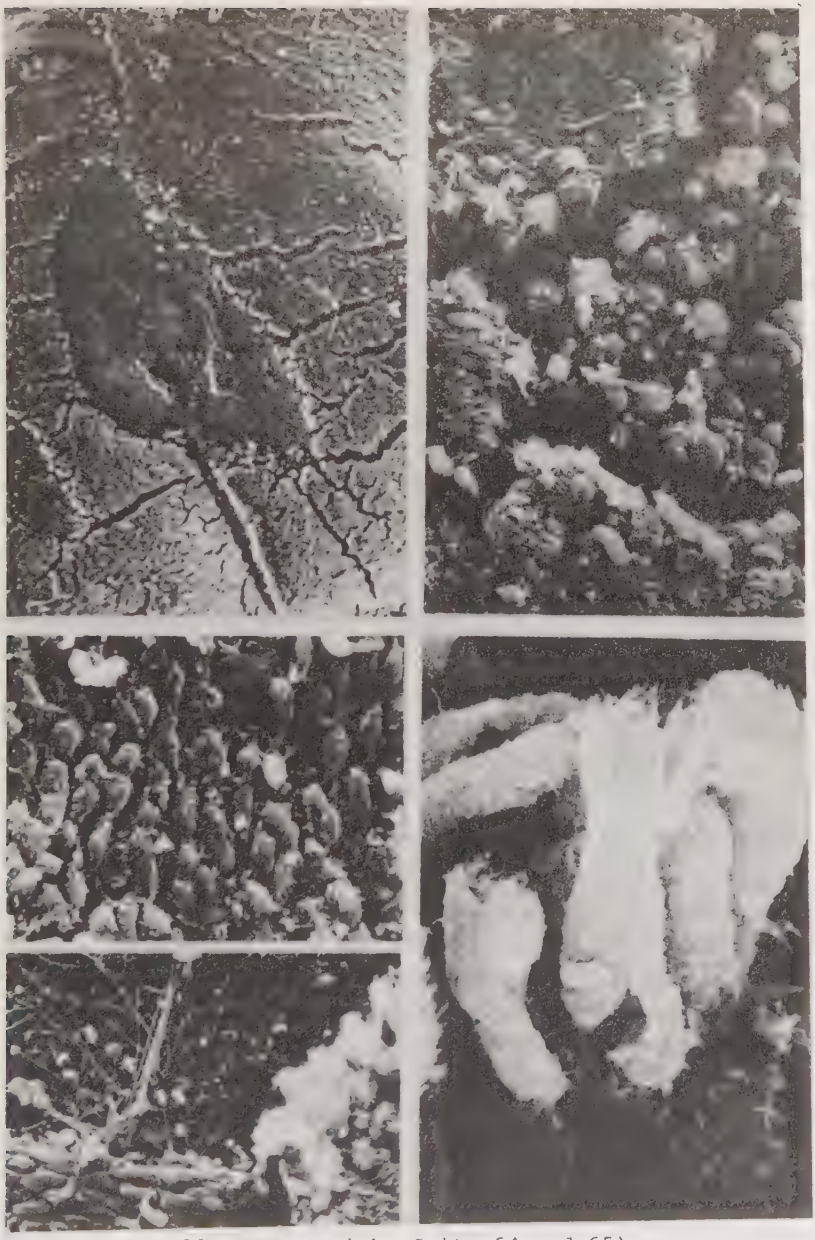


(Abb. 20, Text siehe Seite 63)



(Abb. 21, Text siehe Seite 63)

(Abb. 22, Text siehe Seite 64)



(Abb. 23, Text siehe Seite 64 und 65)

6.0. Diskussion

6.1. Kritik der Methode

Brigande, Merlier und Freyss beschreiben Komplikationsraten von bis zu 30% in der Trachealchirurgie. Dabei ist besonders zu berücksichtigen, daß die Trachea ein in bestimmten Grenzen flexibles Gebilde ist, von dem Nähte und Anastomosen, die während der Operation ausgeführt werden, nicht so einfach vertragen werden wie bei beug- und biegsamen Organen, z.B. Gefäßen. Auch neigen die Gebiete um Stenosen nach Operationen zu Granulation und entzündlichen Prozessen, auf die besondere Rücksicht genommen werden muß (26). Bei den in dieser Arbeit durchgeführten Versuchen konnten die Tiere postoperativ nicht endoskopisch überwacht werden, so daß endoskopische Granulationsabtragungen, wenn sie nötig geworden wären, nicht möglich waren.

Die hier durchgeführten Experimente sind mit qualitativer Fragestellung aufgelegt worden, so daß keine Prozentwerte von Überlebenszeiten etc. gefordert werden können. Hier wurde das eindeutige Resultat erreicht, daß konservierte Trachealmaterial zur Defektdeckung geeignet ist.

Von Faber und Jensik (48) sowie Römer (140) wird auf die besondere Bedeutung der Narkose im Falle der Trachealchirurgie hingewiesen. Es ist nach Meinung dieser Autoren eine unbedingte Notwendigkeit, nur unter Zuhilfenahme von guten anästhesiologischen Bedingungen Operationen am Tracheo-Bronchialbaum durchzuführen. Dieser für die Humanmedizin geltende Grundsatz konnte bei diesen Tierversuchen leider nicht berücksichtigt werden, da keine geeigneten Materialien zur Verfügung standen.

Naef (1968) (123) und Grüntjens, Petersen-Mahrt (1973) (181, 185) stellen fest, daß dünnes Nahtmaterial, vor allen Dingen wenn resorbierbar, signifikant bessere Ergebnisse erzielt als dickeres, nicht resorbierbares Nahtmaterial aus Polyesterfäden. Bei gleich starken, resorbierbaren und nicht resorbierbaren Nahtmaterialien kam es bei den resorbierbaren Materialien im Verlaufe zunehmender Resorption des Fadens zur Abnahme der Reaktionszonen um den Faden herum. Somit scheint das beste Nahtmaterial für die Trachealchirurgie aus möglichst dünnen, resorbierbaren Fäden zu bestehen. Das entspricht auch den eigenen Erfahrungen bei zunehmender Zeit der Versuche.

Zu bemerken ist noch, daß verschiedene Autoren (66, 184) darauf hinweisen, daß Klebstoffe in der Tracheal- und Bronchialchirurgie eine gute und sinnvolle Ergänzung der herkömmlichen Nahtmaterialien darstellen. Butyl-Cyanoacrylat wird dabei anderen Klebern vorgezogen. Außerdem ist darauf zu verweisen, daß der Klebstoff genau nach Vorschrift angewendet werden muß und nicht in den Wundspalt gelangen darf. Werden diese Bedingungen alle erfüllt, so wird durch den Klebstoff eine dünne, homogene Schicht gewährleistet, die relativ wenig entzündliche Veränderungen hervorruft und die Operationsnähte dicht verschließt.

In eigenen Versuchen wurde Gewebe-Kleber nicht eingesetzt.

Obwohl bei den Versuchen dieser Arbeit nicht resorbierbares Nahtmaterial verwendet wurde, und dieses Nahtmaterial, wie die histologischen Präparate zeigen, reizlos einheilte und von Bindesgewebe umlagert war, sollte bei zukünftigen Versuchen resorbierbares Nahtmaterial verwendet werden.

Bei der Fensterdefektdeckung wurde postoperativ eine Cortisontherapie durchgeführt, wie sie von verschiedenen Autoren als unbedingt nötig empfoheln wird (114, 185).

Die eigenen Versuche folgten dieser Empfehlung. Nach Corticoiden entwickelten sich dann auch nur geringe Granulations- und Narbengewebsbildungen. Ob Verzögerungen in der Wundheilung dadurch in Kauf genommen werden müssen, kann nicht entschieden werden; Wundheilungsstörungen wurden jedoch nicht gesehen. Cortisontherapie nach rekonstruktiven Eingriffen am Tracheo-Bronchialbaum erscheint insoweit angebracht, als sie offenbar Restenosierung verhindern hilft, selbst wenn gewisse Wundheilungsverzögerungen dafür in Kauf genommen werden müßten (7, 183).

Eine Ruhigstellung der Tiere, zumindest 7 - 10 Tage postoperativ (140), also solange, bis die Festigung der Anastomose einsetzt, konnte nicht erreicht werden. Es darf angenommen werden, daß bei Operationen am Menschen bessere operative Ergebnisse erzielt werden können, da hier eine höhere und bessere Versorgung von eintretenden Komplikationen, bessere Antibiotika-Prophylaxe und postoperative Ruhigstellung erreichbar sind (85).

6.2. Sinn der Beschichtung

Nichtbeschichtete Trachea verknäulte im Narbengewebe. Daher mußte zur Implantat-Stabilisierung die Innenseite der Segmente mit Silastikfolie beschichtet werden. Dabei zeigte es sich, daß sich die Innenschicht unter der Folie glattwandig ausbildete. Durch die Innenbeschichtung wird offenbar eine entscheidende Voraussetzung zur Anwendung solcher Trachealsegmente geschaffen. Es entsteht ein gewissermaßen einseitig gestieltes autologes Trachealtransplantat, das dann zur Defektdeckung zur Verfügung steht.

6.3. Verhalten der Implantate während der Konservierung

Alle in Merthiolat konservierten homologen Tracheastücke waren nach Lagerungszeiten bis zu einem halben Jahr gut erhalten. Weder mikroskopisch noch makroskopisch zeigten sich Auflösungserscheinungen.

Die einzelnen Trachealstücke machten nicht den Eindruck, daß sie an Festigkeit einerseits und Elastizität andererseits verloren hatten, allerdings kann sich dabei nur auf eine manuelle Betrachtungsweise gestützt werden.

Im transplantierten Knorpel erkannte man histologisch zahlreiche noch färbbare Zellkerne.

6.4. Verhalten der Implantate während der Vorimplantation

Die Trachea wird von zwei Hauptversorgungsquellen, einer oberen vom Thyreoidal-Arteriensystem und einer unteren, vom Bronchial-Arteriensystem, gespeist. Dazu kommen ergänzend Kollateralverbindungen aus den Ösophageal-Arterien (18).

Diese verschiedenen Blutgefäße anastomosieren untereinander mannigfaltig und bilden somit eine ausreichende Blutversorgung der Trachea, was auch den Vorimplantaten zugute kam, die ja direkt neben der ortsständigen Trachea in einer vorpräparierten Tasche fixiert wurden. Es zeigte sich bereits makroskopisch und auch mikroskopisch nach ungefähr 3 bis 4 Wochen eine "Rebiologisierung" des Implantates, d.h., es zogen Blutgefäße auf der nicht-beschichteten Seite von der Umgebung in die Vorimplantate hinein. Histologisch ließ sich zeigen, daß diese Blutgefäße das gesamte Vorimplantat ausreichend mit neuen Kapillaren versorgten.

Das wiederum war die Bedingung für eine unter der Silastikfolie beginnende neue Epithelisierung. Anstelle des ortsständigen Flimmerepithels bildete sich ein-bis-mehrschichtiges, nicht mit Flimmerhärchen besetztes Epithel, was eine glatte Außenwandung der Lumeninnenseite des Vorimplantates darstellte.

Bei allen Tieren, also sowohl den Kurzversuchen als auch den Langversuchen mit Verweildauer bis zu 30 Wochen, blieb die Festigkeit der Vorimplantate in völlig ausreichendem Maße erhalten. Keines der jeweils rechts und links der Trachea eingelagerten ca. 1 1/2 cm großen homologen Tracheastücke zeigte wesentliche Resorptionserscheinungen bzw. merkbaren Verlust an Festigkeit einerseits und Biegsamkeit andererseits. In einigen Fällen wurde nur das Knorpelgewebe durch Kalkeinlagerungen verändert, was allerdings offenbar keinen Einfluß auf die Starrheit bzw. Flexibilität der Knorpelringe hatte.

Vorimplantierte homologe Trachea behält also im Wirtstier ihre Form und Haltbarkeit auch über eine Vorimplantationsdauer von bis zu 30 Wochen.

6.5. Sinn der Vorimplantation

Durch die Vorimplantation wurden zwei Ziele erreicht. Zum einen wurden die in Merthiolat konservierten homologen Tracheastreifen während der Vorimplantationszeit mit einem neuen Gefäßsystem, das sich vom umgebenden Implantatlager aus bildete, versorgt. Gleichzeitig konnte sich dadurch eine neue glattwandige Auskleidung unter der Folie des Vorimplantates bilden. Diesen Vorgang kann man als "Rebiologisierung" bezeichnen, da ein für einen bestimmten Zeitraum konserviertes, aus einem lebenden Gewebe herausgenommenes Präparat, in diesem Fall Trachea, nach Reimplantation erneut Anschluß an lebendes Gewebe gefunden hat und dort toleriert wird.

Zum anderen entstand aus den homologen Tracheastreifen ein gestieltes Vorimplantat, da die neuen Gefäße und das sie umgebende Bindegewebe während der Operation nicht abgetrennt wurden. Dieser gestielte Lappen konnte nach vorsichtigem Hinüberschwenken in den Fensterdefekt ohne Unterbrechung seiner Blutzufuhr in die ortsständige Trachea eingefügt werden (157).

Es ist in diesen Versuchen erstmals gelungen, aus einer Trachealbank Material zu gewinnen, das aus homologer Trachea besteht, und das Anschluß an den Blutkreislauf des Wirtstieres finden kann, sich wieder epithelial auskleidet und sich zur Defektdeckung an der ortsständigen Luftröhre auch wegen seiner mechanischen organspeziellen Eigenschaften eignet.

Bei diesem grundsätzlichen Ergebnis kann an Denecke erinnert werden, der 1973 formulierte, daß bei der Versorgung aller größerer Halsdefekte plastisch rekonstruktive Maßnahmen durch gestielte Lappen freien Transplantaten immer überlegen sind (42, 43).

6.6. Verhalten der Implantate nach der Defektdeckung

Im Verlauf der Versuche wurden die Vorimplantate in einen künstlich gesetzten Trachealdefekt hinübergeschwenkt, um den Beweis anzutreten, daß diese Vorimplantate nicht nur theoretisch sondern auch praktisch geeignet waren, als homologer Trachealersatz zu dienen.

Ein Tier überlebte 4 Wochen, zwei Tiere 20 und 24 Wochen. Diese zwei Tiere zeigten eine leichte Stenosierung der Trachea im Vergleich zu einem anderen Tier, das über 29 Wochen völlig beschwerdenfrei lebte. Dabei waren die Implantate und Empfängertiere ohne immunologische Verwandtschaft ausgesucht worden, also klinischen Verhältnissen entsprechend.

Die Implantate veränderten sich im Stadium der Vorimplantation nicht wesentlich, sondern erst, nachdem ein fensterförmiger Defekt gedeckt wurde, also nachdem das Transplantat unter Zug und Druck-Beeinflussung stand. Es ist zu vermuten, daß Knorpel unter mechanischer Belastung einer schnelleren Resorption unterliegt, als in einem von mechanischen Kräften freien Implantatbett. Das entspricht auch vollständig der klinischen Erfahrung.

Trotzdem wuchsen die Vorimplantate in den künstlich gesetzten Trachealdefekt ein, und es zeigte sich erstaunlicherweise sogar, wie durch rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen bewiesen wurde, ein Flimmerepithel auf der Lumeninnenseite der Vorimplantate.

Dabei kann allerdings nicht gesagt werden, ob dieses Flimmerepithel während der langen Überlebenszeit der Tiere von den ortsständigen Tracheaabschnitten eingewachsen, oder ob es sich im Transplantatbereich neu gebildet hatte.

Besonders eindrucksvoll zeigt sich die Durchführbarkeit homologe Trachea zur Deckung von Trachealdefekten zu benutzen, am Beispiel von Tier 27. Nach 29 Wochen Implantationsdauer wurde das Tier getötet und bis zu diesem Zeitpunkt waren keine Zeichen einer Atembehinderung aufgetreten.

Hiermit ist also belegt, daß das Verfahren, homologe Trachea zu plastischen, rekonstruktiven Maßnahmen am Tracheo-Bronchialbaum zu verwenden, im Prinzip möglich ist.

Nach qualitativen Gesichtspunkten läßt sich sagen, daß es damit gelungen ist, homologe Trachealsegmente nach chemischer Konservierung als Transplantate zu gewinnen, diese Transplantate zum Einwachsen in den Trachealdefekt zu bringen und darüber hinaus noch eine Flimmerepithelauskleidung der Lumeninnenseite zu erlangen. Auch ohne die Berücksichtigung immunologischer Probleme kann gesagt werden, daß dieses Verfahren durchaus mit den

bisher üblichen Techniken und Materialien in der rekonstruktiven Trachealchirurgie, wie zum Beispiel den Transplantationen mit Homoplastiken oder Autoplastiken verglichen werden kann.

Keines der anderen Verfahren ist bisher soweit ausgereift, daß es deutlich bessere Ergebnisse erzielt hätte, als die in dieser Arbeit aufgezeigten Versuche erbracht haben.

6.7. Zeitliche Erfordernisse

Bei der Vorimplantation müssen gewisse Zeitgrenzen (ca. 4 Wochen) eingehalten werden. Um eine "Rebiologisierung" zu gewährleisten, muß das Vorimplantat mindestens 6 - 8 Wochen in seinem Implantatlager verweilen. Längere Vorimplantatzeiten sind möglich, aber nicht erforderlich.

6.8. Abmessungen der Implantate

In den durchgeführten Versuchen beschränken sich die Implantatgrößen auf 10 Knorpelringe, was 1 1/2 cm Länge entspricht und etwa ein Drittel der gesamten Kaninchentrachea ausmacht.

Im Schrifttum wurden keine Versuche gefunden, bei denen Trachealstücke durch homologe Luftröhrenstreifen ersetzt wurden. Weitere Versuche müßten zeigen, ob mit Defektdeckungen bis zu einem Drittel der Gesamtlänge der Luftröhre die Grenzen dieses Verfahrens mit homologen Trachealstreifen erreicht wurden.

6.9. Ausblick

Da in der Trachealchirurgie selten der Fall auftritt, plastisch rekonstruktive Maßnahmen als Notfalloperation durchzuführen, kann das hier entwickelte Verfahren eine Grundlage sein, um auch klinisch erfolgreich rekonstruktive Trachealchirurgie betreiben zu können. Zunächst sind noch umfangreiche Langzeitversuche erforderlich.

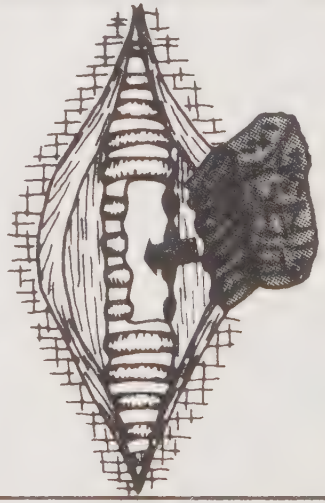
Transplantat-gewinnung	Rebiologisierung durch Vorimplantation	Defektdeckung mit rebiologisierter gestielter Trachealplatte
		
1-3 Wochen	≥ 2-4 Wochen	

Abb. 24 Vorimplantate und Defektdeckung (Zusammenfassung in Bildform)

Auf der Basis dieser Ergebnisse wäre dann zunächst noch zu prüfen, ob auch ganze Segmenttransplantationen erfolgreich als Trachealersatzstücke zu verwenden sind.

7.0. Zusammenfassung

Nach Vorversuchen stellte sich heraus, daß einseitig beschichtete chemisch konservierte Tracheastücke nach einer Vorimplantationszeit von 4 bis 30 Wochen zu einem gewissermaßen autologen, gestielten Transplantat werden können, die dann in operativen Defekten erfolgreich zur Deckung einheilen können (Abb. 20). Die Innenfläche des neuen Trachealstückes wird durch die Vorimplantation zunächst bindegewebig und endothelähnlich, dann nach Einschwenken in die Trachea zum Teil mit Flimmerepithel wieder überzogen. Die so ausgebildete Defekt-Deckung zeigte im Tierversuch große Festigkeit in Bezug auf mechanische Einflüsse der Trachea, genauso wie normaler physiologischer Luftaustausch durch die Trachea möglich war.

Wichtig bei der Vorimplantation war, daß die Innenseite der Trachea mit einer Folie beschichtet war, denn nur so sind Verwachsungen mit dem umliegenden Gewebe zu vermeiden, bzw. läßt sich nur auf diesem Wege eine glatte endothelähnliche Oberfläche schaffen.

Autologe Tracheal-Segmente können also nach entsprechender Vorbehandlung und Vorimplantation in der rekonstruktiven Trachealchirurgie zur Defektdeckung am Trachealbaum Verwendung finden.

8. Literatur

Die im Folgenden benutzten Titelabkürzungen wurden übernommen aus "Leistner,Otto" - Internationale Titelabkürzungen - Osnabrück 1977.

1 Aletras, H., V.O. Björk, G. Hultquist, L. Rodriguez:
A new method for tracheal reconstruction
Thor 19 (1964) 358

2 Andrews, M.J.: An analysis of 59 cases of tracheal stenosis following tracheostomy with cuffed tube and assisted ventilation, with special refenece to diagnosis and treatment
Brit. J. Surg. 60 (1973) 208

3 Atamanyuk, M.Yu., D.G. Melrouz: Plastik protheses for reconstruction of the trachea
Chir 42, Nr. 1 (1966) 58

4 Bailey, B.J., F.A. Camp: Current concepts in reconstruction of the cervical trachea
Am surg 35 (1969) 153

5 Bailey, B.J., J. Kosoy: Observation in the development of tracheal protheses and tracheal transplantation
Laryngosc 80 (1070) 1553

6 Bailey, B.J., G.W. McReynolds: Studies in transplantation of thecervical trachea
Surg Fo 22 (1971) 497

7 Baker, C.B., T. Molony, J.H. Moffat: Tracheal reconstruction with dermal grafts
Can J Surg 5 (1962) 92

8 Baker, W.S., W.B. Litton: Bladder osteogenesis aids tracheal reconstruction
Arch Otolar 98 (1973) 422

9 Barta, M., A. Kostelecky, A. Sebek, M. Tomecka: Experimental study on the surgical therapy of expiratory tracheal stenosis
Int Surg 51 (1969) 399

10 Beall, A.C., O.B. Harrington, S.D. Greenberg, G.C. Morris, F.C. Usher: Tracheal replacement with heavy marlex mesh
Arch Surg 84 (1962) 390

11 Beall, A.C., O.B. Harrington, S.D. Greenberg, F.C. Usher, G.C. Morris: Circumferential replacement of thoracic trachea with marlex mesh
J Am Med Ass 183 (1963) 1082

12 Beall, A.C., O. Brewster Harrington, D. Greenberg, G.C. Morris, F.C. Usher: Tracheal Reconstruction with heavy marlex mesh
Arch Surg 86 (1963) 79

13 Beck, Ch.: Kritische Betrachtungen zur Trachealplastik mit Kunststoffspangen
A Ohr 19 (1968) 727

14 Beaujeu, M.J., Y. Chavrier: Les sténoses cicatricielles tracheales
Lyon Chir 68 (1972) 321

15 Beaujeu, M.J., A. Campo-Paysaa, Y. Chavrier, G. Korkmaz: Résection de la trachée pour sténose cervicale basse aprés intubation prolongée
Ann Chir Inf 14 (1973) 169

16 Berger, A., H. Matras: Versuch der Wiederherstellung der Trachealwand mit Hilfe von autologen Schleimhaut-transplantat
Chir 41 (1070) 381

17 Betzel, F., H. Schilling: Über die Biologie, Konservierung und Verpflanzung von Knorpelgewebe
Zbl Chir 85 (1960) 1170

18 Bikfalvi, A.: Experimentelle Untersuchungen zur Überbrückung großer Defekte am Tracheo-Bronchialsystem
Langenbeck's Archiv 322 (1968) 913

19 Björkerud, S., C. Ekedahl, P.G. Hansson, P.-H. Jeppsson, J. Lindström: Experimental Tracheal wall injury
A oto-lar 75 (1973) 387

20 Bomert, H., R.G. Baumeister: Plastische Chirurgie des Kopf- und Halsbereiches und der weiblichen Brust
Thieme Verlag (1975)

21 Bonaccorsi, P.: L'importanza della detersione in eparina dell'omoinnesto, nello chirurgica sperimental tracheale
Boll Soc med chir Pav 97 (1965) 1405

22 Borrie, J., N.R. Redshaw, T.L. Dobbinson: Silastic tracheal bifurcation prostesis with subterminal Dacron suture cuffs
J thor Cardiovasc Surg 65 (1973) 956

23 Borrie, J., N.R. Redshaw: Prosthetic tracheal replacement
J thor Cardiovasc Surg 60 (1970) 829

24 Bosio, S., F. Gargano, C. Buccellato: Plastiche tracheali reconstruttive mediante innesti autologhi di cartilagine auricolare fresca
Anat Chir 5 (1960) 259

25 Brandt, R.H., F.W. Oeken: Unsere Erfahrungen mit Kunststoff-endoprothesen bei der Stenosenbehandlung der oberen Luft- und Speisewege
Ms Ohr 108 (1974) 104

26 Brigand, H., M. Merlier, G. Freyss: Difficultés et échecs de la Chirurgie de la Trachée
Rev franc Maladies Resp 2 (1974) 511

27 Bross, W.: Resection and anasthom osis in the case of the stricture of the left main bronchees
Otolarying pol 13 (1959) 533

28 Calvet, J., Y. Lacomme, S. Qui: Plastie cartilagineuse de la trachée cervicale
Presse med 69 (1961) 1445

29 Capelle, W.: Über plastischen Ersatz von Kehlkopf-Luftröhrendefekten
Beitr Kl Chir (1916) 403

30 Caputo, V., V. Consiglio: The use of patient's own auricular cartilage to repair deficiency of the tracheal wall
J thor Cardiovasc Surg 41 (1961) 594

31 Carsten-Paulsen: Einführung in die rekonstruktive Mikrochirurgie des Mittel- und Innenohrs
Schattauer Verlag Stuttgart-New York 12 (1974)

32 Cataliotti, F., G. Pace, G. Perrone: Ricerche sperimentali sull'impiego di protesi plastiche nella chirurgia ricostruttrice della trachea cervicale
G ital Chir 17 (1961) 41

33 Cheng, Wan Fa, Hiroyuki Takagi, Tetsuzo Akutsu: Prosthetic reconstruction of the trachea
Surg 65 (1969) 462

34 Chiari, O.: Chirurgie des Kehlkopfes und der Luftröhre
Neue Deut Chir 19 (1916) 39

35 Chodynicki, St.P. Knapp: The use of terital for tracheoplasty in rabbits
Otolaryng pol 24 (1979) 491

36 Clodius, L.: Knorpeltransplantationen in der plastischen Chirurgie
Bull schweiz Akad med wiss 26 (1970) 277

37 Consiglio, V.: Autoplastie de cartilage auriculaire dans la reparation trachéale; stade experimental
Rev Laryng 91 (1970) 231

38 Correll, N.O., K.C. Johnston, H.T. Langston, R.H. Hubble: The bacterial flora of the human tracheobronchial tree
J thor Cardiovasc Surg 37 (1959) 367

39 Curtin, J.W., P.H. Holinger: Automobile fractures of the larynx and upper trachea. Immediate treatment, complications and late reconstructive procedures
Bull int Chir 28 (1969) 35

40 De Boer, J., J. Archibald, H.G. Downie: An Introduction to Experimental Surgery
Excerpta Medica Amsterdam (1975)

41 Dedo, H.H., N.H. Fishman: The results of laryngeal release, tracheal mobilization and resection for tracheal stenosis in 19 patients
Laryngosc 83 (1973) 1204

42 Denecke, H.J.: Die chirurgische Behandlung von Stenose und Atresien der oberen Luft- und Speisewege
Arch otol 180 (1962) 461

43 Denecke, H.J.: Trachealplastik mit gestielten Lappen und endoskopischer Kontrolle
Arch otol 199 (1971) 519

44 Donev, M.: Plastic and restorative operations of the trachea and bronchi
Chirurg 20 (1967) 300

45 Drettner, B., C.E. Lindholm: Experimental tracheal reconstruction with composite graft from nasal septum
A oto lar 70 (1970) 401

46 Ellis, P.R., O.B. Harrington, A.C. Beall, M.E. De Bakey: The use of heavy marlex mesh for tracheal reconstruction following resection for malignancy
J thor Cardiovasc Surg 44 (1962) 520

47 Evans, J.N.G., G.B. Todd: Laryngo-tracheoplasty
J Lar Otol 88 (1974) 589

48 Faber, L.P., R.J. Jensik: The planning of tracheal surgery
Surg Clin N Amer 50 (1970) 113

49 Farkas, L.G., A.W. Farmer, W.G. McCain, W.D. Wilson: Replacement of a tracheal defect in the dog by a preformed composite graft
Plast reconstr Surg 50 (1972) 238

50 Farmer, A.W., W.G. McCain, L.G. Farkas: Replacement of a tracheal defect in the dog by a preformed composite graft
Plast reconstr Surg 47 (1971) 262

51 Fendel, K.: Kunststoffspangen zur Behandlung der Tracheal Kompression
WZ Halle 13 (1964) 870

52 Flemming, I.: Erweiterung der Luftröhre bei Tracheomalazie durch Kunststoffspangen
HNO 17 (1969) 350

53 Flemming, I., K.W. Hommerich: Trachealstenoses
ORL 36 (1974) 179

54 Fonkalsrud, E.W., S. Sumida: Tracheal replacement with autologous Esophagus for tracheal stricture
Arch Sury 102 (1971) 139

55 Fraser, K., P.R.F. Bell: Distal tracheal stenosis following tracheostomy
Brit J Sury 54 (1967) 302

56 Furstoss, J.A., R.J. Roohill: Composite nasal septal autografts
Ann Ot 82 (1973) 831

57 Gazzaniga, A.B., I. Rappaport, E.A. Stemmer: Extended tracheal resection with end-to-end anastomosis
Arch Sury 102 (1971) 589

58 Grädler, E.,G. Wolff, B. Kellerhals, M. Allgöwer: Akute Trachealstenose im Bifurkationsbereich Antiplastik mit Hilfe des extrakorpuralen Kreislaufs
Thorax Chir 18 (1970) 420

59 Greenberg, S.D., A.C. Beall, A. Wallace: Tracheal prothesis: an experimental study with Marlex
Exp Molec Path 1 (1962) 141

60 Grillo, H.C.: The management of tracheal stenosis following assisted respiration
J thor Cardiovasc Surg 57 (1969) 52

61 Grillo, H.C.: Tracheal Reconstruction
Arch Otolar 96 (1972) 31

62 Grillo, H.C., E.F. Dignan, Tsuyoshi Miura: Extensive resection and reconstruction of mediastinal trachea without prosthesis of graft: an anatomical study in man
J thor Cardiovasc Surg 48 (1964) 741

63 Grillo, H.C.: Obstructive lesions of the trachea
Ann Ot 82 (1973) 770

64 Grillo, H.C., E.F. Dignan, Tsuyoshi Miura: Experimental reconstruction of cervical trachea after circumferential resection
Sury Gyn Obstet 122 (1966) 733

65 Haas, E.: Plastische Chirurgie im Gesicht und Halsbereich "Ein Überblick"
Thieme Verlag Stuttgart (1976)

66 Häring, R., S. Dressler, H. Kotlorz: Die Verwendung von Klebstoff bei Bronchial- und Trachearesektionen
Langenbeck's Archiv 322 (1968) 921

67 Halttunen, P., S. Mattila, H. Meurala: Tracheal resection in the treatment of tracheal strictures
Ann Chir Gyn Fenn 63 (1974) 358

68 Handrock, M., J. Flemming, K.W. Hommerich, H. Lenz, H.-J. Mann, F. Reig, H. Sauer: Das Gewebsverhalten transplantierten Knorpels nach verschiedenen Konservierungsverfahren
A Ohr 199 (1971) 752

69 Harrington, O.B., A.C. Beall, G.C. Morris, F.C. Usher: Circumferential replacement of the trachea with merlex mesh
Am Surg 28 (1962) 217

70 Herzog, H.: Sténose expiratoire trachéo-bronchique par relachement de la paroi membraneuse. Tracheoplastie à l'aide d'un greffon osseux
Rev Prat 13 (1963) 3875

71 Hommerich, K.W., I. Flemming, F. Reig: Histologische Untersuchungen an tierexperimentell verpflanzten Haut-Knorpeltransplantaten
A Ohr 191 (1968) 735

72 Hommerich, K.W., I. Flemming: Das Verhalten transplantierten Knorpels im Tierexperiment
A Ohr 194 (1979) 598

73 Huzly, A.: Der Trachealprolaps und seine operative Behandlung nach Herzog-Nissen
Thorax Chir 13 (1965) 429

74 Kapur, T.R.: Tracheal injury and reconstruction
Brit J Surg 54 (1967) 689

75 Karnbaum, S., R. Parhofer: Alloplastischer Tracheaersatz
Langenbeck's Archiv 308 (1964) 820

76 Keim, W.F.: Total reconstruction of the cervical trachea
Arch Otolar 91 (1970) 501

77 Kitamura, S., M. Maeda, Y. Kawashima, A. Masaoka, H. Manabe:
Leiomyoma of the intrathoracic trachea
J thor Cardiovasc Surg 57 (1969) 126

78 Kleinsasser, O.: Kehlkopf und Trachealstenosen nach assistierter Beatmung
Z Lar Rhinol Otol 47 (1968) 552

79 Kleinsasser, O.: Endotrachealkatheter mit beweglicher Abdichtmanschette zur Vermeidung von Wandschädigungen der Luftröhre
Anästh 18 (1969) 382

80 Kluzak, R., J. Musil: The use of labelled phosphorus in the study of the metabolism of cartilage grafts
Acta Chir Orthoped Traumat 2 (1960) 150

81 Knothe, W., A. Bikfavi: Klinische Erfahrungen mit plastischen Maßnahmen am Tracheobronchialsystem
Langenbeck's Archiv 322 (1968) 910

82 Koch, H.: Bestimmung geeigneter Aufnahmebetten für die Implantation von konserviertem Knorpelmaterial
Dissertationsarbeit v. H. Koch, Bonn 1977
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität

83 Kornmesser, H.J.: Segmentresektion der Trachea im Kindesalter
Z Lar Rhinol Otol 53 (1974) 395

84 Kramish, D., Mofit, H.M.: The Use of a Teflon Prothesis to Bridge complete Sleeve in the Human Trachea
Am J Surg 106 (1963) 704

85 Kramish, D., R.D. Rutherford, H.M. Morfit, J. Lunt: Bridging Tracheobronchial Tree Defects with Teflon Prothesis
Arch Surg 82 (1961) 878

86 Krüger, E.: Die Knorpeltransplantation
Carl Hanser Verlag, München, 1964

87 Kufass, T., Pasila, M.: Die Rekonstruktion der Trachea mit frei transplantiertem Periost
Z K Chir 15 (1974) 371

88 Kup, W.: Erfahrungen mit der Beurteilung und Behandlung reanimationsbedingter Kehlkopf und Trachealstenosen
Ms Ohr 108 (1974) 445

89 Kup, W.: Erfahrungen mit der Beurteilung und Behandlung reanimationsbedingter Kehlkopf und Trachealstenosen
Ms Ohr 108 (1974) 503

90 Laduron, E., L. Corbeel, Cl. Fievez: A propos du traitement chirurgical de la dyskinesie tracheale
Acta Chir Belg 63 (1964) 1016

91 La Ferla, S., R. Meyer: Chirurgia rekonstruttiva della trachea cervicale
Ann Lar Rin 70 (1971) 300

92 Lamberto, A., S. Sergio: Ricerche Sperimentali Di Chirurgia Tracheale
Clin otorinol 5 (1960) 371

93 Lamberto, A., S. Sergio: Ricerche Sperimentali Di Chirurgia Tracheale. Nota 4. Plastiche Tracheali Per Allungamento E Sutura Diretta
Clin otorinol 6 (1960) 475

94 Langnickel, R.: Modellversuch zur Transplantabilität von Knorpel
Z Lar Rhinol Otol 51 (1972) 125

95 Langnickel, R.: Modellversuch zur Transplantation von Knorpel
Z Lar Rhinol Otol 51 (1972) 12

96 Lenz, J., E. Ungeheuer: Zum plastischen Teilersatz der Trachea
Chir 40 (1969) 364

97 Lick, R.F.: Tierexperimentelle Untersuchungen zum alloplastischen Tracheaersatz nach Kontinuitätsresektion
Erg Chir Orthop 52 (1969) 157

98 Lick, R.F.: Tierexperimentelle Untersuchungen zum alloprastischen Trachealersatz nach Kontinuitätsresektion
Langenbeck's Archiv 322 (1968) 900

99 Logroscino, D.C., G. Guerra, A. Buonsante: Asportatione di cisti broncogena del mediastino segmta da plastica tracheale
Chir tor 15 (1962) 284

100 Maaßen, W., N. Konietzko: Ätiologie, Diagnostik und Therapie der Trachealstenosen
Med Welt 28/22 (1977) 1008

101 Maurer, W., A. Nadjafi, R. Keller, H.R. Baumann, S. Scheidegger, M. Allgöwer, H. Herzog: Die chirurgische Behandlung der expiratorischen Tracheobronchialstenose
Thorax Chir 16 (1968) 480

102 Mary, H., P.A. Chaptal: Les possibilités actuelles de la chirurgie des tumeurs malignes de la trachée revue de la litterature
J franc Oto-rhino laryng 20 (1971) 807

103 Matras, H., A. Berger: Der Ersatz der Trachealinnenwand mit freiem Mundschleimhauttransplantat. Eine tierexperimentelle Studie
Acta chir austriaca 2 (1970) 193

104 McCaughen, J.S.: Tracheal Reconstruction with Silastic Reinforced Dacron
Arch Otolar 87 (1968) 54

105 McComb, H.: Treatment of Tracheal Stenosis
Plast reconstr Surg 39 (1967) 43

106 Mendez-Picon, G., N.E. Hutcher, J. Neifeld, A.M. Salzberg: Langterm study of tracheal growth after segmental resection in puppies
J ped Surg 9 (1974) 615

107 Mengoli, L.: Tracheal resection through a manubrium-splitting incision
J thor Cardiovasc Surg 65 (1973) 963

108 Meyers, A.D., H.E. Bishop: Biomechanical characteristics of the canine Trachea
Ann Ot 87 (1978) 538

109 Meyer, R.: Tracheoplasty fot treatment of astenosis
Plast reconst Surg 90 (1964) 1104

110 Meyer, R.: Über Trachealplastiken
Ms Ohr 97 (1963) 403

111 Meyer, R.: Rekonstruktion des Tracheallumens durch Haut und Knorpeltransplantation
Pract oto-rhino-laryng 22 (1960) 161

112 Meyer, R.: Die chirurgische Behandlung der Trachealstenosen
Ms Ohr 96 (1962) 585

113 Michelson, E., R. Solomon, L. Maun, J. Ramirez: Experiments in Tracheal Reconstruction
J thor Cardiovasc Surg 41 (1961) 748

114 Miglets, A.W.: Prevention of Tracheal Grafts Stenosis with Steroids
Arch Otolar 93 (1971) 92

115 Miglets, A.W.: A Combined Autogenous and Marlex Tracheal Graft
Arch Otolar 87 (1968) 68

116 Minnigerode, B.: Experimentelle Untersuchungen zur alloplastischen Frühversorgung frischer Tracheal- und Ringknorpelverletzungen
Z Lar Rhinol otol 47 (1968) 330

117 Miscall, L., J.B. McKittrick, R.P. Giordano, R.B. Nolan: Stenosis of Trachea Resection and End-to-End Anastomosis
Arch Surg 87 (1963) 726

118 Montgomery, W.W.: Reconstruction of the Cervical Trachea
Ann Ot 73 (1964) 5

119 Moritz, E., H. Zacherl: Zur operativen Behandlung zirkulärer Narbenstenosen der Trachea
Wien med Ws 125 (1975) 446

120 Müller, F.E.: Plastische Chirurgie des Kopfes und Halsbereiches und der weiblichen Brust
Thieme-Verlag Stuttgart 1975

121 Munoz, S.F., P.G. Uazquez: Rekonstruction plastica de la traquea cervical y trachea
Rev clin esp 99 (1965) 164

122 Munoz, F.S., M. Casillas, A.A. Trueba: Chirurgie Tracheo-Bronchique
Bronch 20 (1070) 217

123 Naef, A.P.: La chirurgie de reconstruction tracheo-bronchique
Ann Oto Lar 86 (1969) 412

124 Naef, A.P.: Tracheobronchiale Rekonstruktion nach ausgedehnter Trachearesektion
Thorax Chir 17 (1969) 503

125 Narodick, B.G., A.H. Pemberton, L.W. Wormann: Tracheoplasty by means of a periosteal pedicle graft
J thor Cardiovasc Surg 47 (1964) 572

126 Naumann, H.H.: Rekonstruktive Möglichkeiten bei laryngo-trachealen Stenosen
Münch med Ws 116 (1974) 465

127 Naumann, H.H., E.R. Kastenbauer: Plastisch-chirurgische Maßnahmen nach frischen Verletzungen
Georg Thieme-Verlag Stuttgart 1973

128 Naumann, H.H., E.R. Kastenbauer: Plastisch-chirurgische Maßnahmen bei frischen Verletzungen
Georg Thieme-Verlag Stuttgart 1974

129 Neurath, F.: Knorpelregeneration und Knorpeltransplantation
Beitr Orthop 14 (1967) 644

130 Notdurft, H.: Über die Sarkomauslösung durch Fremdkörperimplantation bei Ratten in Abhängigkeit von der Form des Implantates
Naturw Ws 42 (1955) 100

131 Pearson, F.G., R.D. Henderson, A.E. Gross, R.J. Ginsberg, R.M. Stone: The reconstruction of circumferential tracheal defects with a popus prosthesis
J thor Cardiovasc Surg 55 (1968) 605

132 Perlemann, M.J.: Die Mißbildungen der Trachea und die Möglichkeiten ihrer chirurgischen Behandlung
Z Erkr Atm 138 (1973) 193

133 Perrone, B., A. Villa: Tracheoplastica: contributo per la riparazione delle perdite di sostanza paritali della Trachea cervicale
Ann Lar Ot Rin 72 (1973) 482

134 Petrowskij, B.W., N.I. Perelman: Wiederherstellung und rekonstruktive Operationen am Thorakalabschnitt von Trachea und Bronchien
Langenbeck's Archiv 322 (1968) 859

135 Pressman, J.J.: The experimental use of Homografts for Repair of the cervical Trachea
Laryngosc 69 (1959) 1246

136 Rabuzzi, D.D., W.S. Halsey, P.M. Ikines, G.F. Reed: Postoperative Problems of Tracheal Resection
Laryngosc 83 (1973) 568

137 Rethi, A.: Die plastische und rekonstruktive Operation des Larynx und der Trachea
Wiss Zs Univ Leip 16 (1967) 747

138 Ritsila, V., S. Alhopuro: Reconstruction of Tracheal Cartilage Defects with free Periosteum
Scand J Plast Reconstr Surg 7 (1963) 116

139 Rob, C., L.L. Bromley: Reconstruction of the trachea
Thor 8 (1953) 269

140 Römer, K.H.: Die reparativ-rekonstruktiven Eingriffe am Tracheobronchialbaum
Dt Gesundh Wes 20 (1965) 2221

141 Römer, K.H.: 5-Jahres Ergebnisse nach Ersatz von Segmenten des Tracheobronchialbaumes durch dünndarmserosa-muskularis-bezogene V2a - Drahtspiralen
Zbl Chir 90 (1965) 1235

142 Roncoroni, A.J., R.J.M. Puy, E. Goldman, R. Fonseca, G. Olmedo: Fibrosarcoma of the trachea with severe tracheal obstruction
Thor 28 (1973) 777

143 Salzer, G.M.: Weitere Erfahrungen mit der Resektion der Trachealbifurkation
Thorax Chir 22 (1974) 147

144 Sandri, L., G. Giuliani: Ricostrucione funzionale dopo frattura della trachea intrathoracica
Otorinolaring ital 37 (1969) 375

145 Santy, J., J. Fogliani, V. Dor, A.Arnaud, P. Phresser, P. Vannxen, M. Lavaire: Resections tracheales etendues pour tumeur ou stenose post-tracheotomie
Ann Chir thorac-cardia-vasc 13 (1974) 73

146 Sauer, H., J. Flemming, M. Handrock, K.W. Hommerich, H. Lenz, H.J. Mann, F. Reig: Das Schicksal transplantierten Knorpelgewebes in knorpelfreien Aufnahmebetten
A Ohr 199 (1971) 756

147 Sato, R., J. Nakagawa, S. Hattori, M. Dohi, T. Tamaoka, Y. Izumi, T. Todo: Experimental study of tracheal reconstruction
Kobe J med Sci 4 (1958) 219

148 Savy, J.V. Doz: Controle a la 5 annee d'une resection tracheale cylindrique avec suture bout a bout pour cancer de la thyroide
J franc Oto-rhino laryng 22 (1973) 456

149 Schaudig, A.: Trachealresektion bei beniger und maligner Stenose
Thorax Chir 17 (1969) 508

150 Schimmelbusch: Zur Deckung von Trachealdefekten, mit Krankenvorstellung
Verh dt Ges Chir (1893) 78

151 Schmid, I., W. Wittmaier, H. Reichert: Wiederherstellung von Form und Funktion organischer Einheiten der verschiedenen Körperregionen
Thieme-Verlag Stuttgart (1977) 175

152 Schobel, H.: Zur Therapie der durch Kompression und Knorpelschädigung bedingten Stenose im zervikalen Abschnitt der Trachea
Ms Ohr 93 (1959) 109

153 Schobel, H.: Zum derzeitigen Stand der Trachealplastik mittels Spangen
Ms Ohr 101 (1967) 296

154 Serrano, A., F. Ortiz-Monasterio, J. Andrade-Pradillo: Reconstruction of the cervical trachea
Plast reconstr Surg 24 (1959) 333

155 Som, M.L., M. Nussbaum: Tracheal Resection and Reanastomosis
Arch Otolar 99 (1974) 19

156 Sperling, E.: Über die Behandlung von Trachealstenosen
Chir 37 (1966) 529

157 Sperling, E.: Zur operativen Behandlung längerer organischer Trachealstenosen
Thorax Chir 16 (1968) 91

158 Sperling, E.: Stellungnahme zur Arbeit von E.C. Yasargil (Thoraxchirurgie 15 (1967) 368): Freie Kutislappenplastik der thorakalen Trachea bei Hämangio-Endothelio-Sarkom
Chir 38 (1967) 560

159 Spoendlin, H.: Zum Problem der Trachealstenosen
Pract oto-rhino-laryng 32 (1970) 114

160 Stipa, S., L. Aglietti, G. Brotzu: Plastiche tracheali con scheltro di Teflon su tubo guida
Clin otorinol 12 (1960) 227

161 Stipa, S., L. Aglietti: Plastiche per Allungamento della Trachea Toracica
Clin otorinol 14 (1962) 52

162 Stipa, S., L. Aglietti: Plastiche tracheali per allungamento con rivestimento in fascia lata del tratto allungato
Clin otorinol 12 (1960) 285

163 Swenson, W.M., R.J. Jensik, F. Milloy, T.L. Ashcraft, P.H. Holinger: Primary carcinoma of the trachea with sleeve resection and anastomosis of the circumferential defect
J thor cardiovasc Surg 50 (1965) 545

164 Szöllössy, L., J. Rüll, M. Bauer, H. Hübner: Experimentelle Tracheasubstitution
Gyog 5 (1959) 97

165 Tala, P., T.J. Maamies: Observation on tracheal reconstruction in experimental animals
Ann Chir Gyn Fenn 557 (1968) 493

166 Toty, L., P. Herzog, Cl. Personne, D. Rotten: Treatment chirurgical des stenoses tracheales apres tracheotomie et intubation
Rev Nal resp 2 (1974) 475

167 Trauner, R.: Die Implantation von autoplastischem, homöoplastischem und alloplastischem Material am Gesichtsschädel zu ästhetischen und funktionellen Zwecken
Fortschr Kieferchir Bd 7 (1961) 40

168 Trybus, A., D. Kaczmarczyk, S. Bartkowski: Surgical repair of anterior tracheal wall defects
Otolaryng pol

169 Uchytil, B., E. Cerny: Pokusne studie pouzitelnosti nahrady resekovane prudusnice protezouz plasticke hmoty a homotransplantatem
Cs otolar 20 (1971) 64

170 Uchytil, B., E. Cerny: Experimental trials with the substitution of the resected trachea by homotransplantat and plastic prothesis
Cs otolar 15 (1966) 190

171 Uchytil, B., A. Opletal, E. Cerny, J. Dvorak: Nahrada Prudusnice umelou Protezou
Cs Otolar 15 (1966) 190

172 Uhlir, J., B. Potrusil, Vl. Klimecky: Der Ersatz der Trachea durch eine feste Prothese
Chir 4 (1968) 173

173 Uhlschmid, G.: Experimentelle Tracheaverlängerungsplastik
Hel chir A 38 (1971) 207

174 Uhlschmid, G.: Die experimentelle Tracheaverlängerung
Langenbeck's Archiv 331 (1972) 255

175 Ungerecht, K.: Laryngologische Methoden zur Behandlung von Stenosen im Halsabschnitt der Trachea
Langenbeck's Archiv 322 (1968) 906

176 Voena, G., M. Maritano: Sostitutione della trachea cervicale con tubi di Dacron. Studio experimentale nel cane
Min otorin 11 (1961) 143

177 Waddell, W.R., B. Cannon: A Technic for subtotal Excision of the Trachea and Establishment of a Sternal Tracheostomy
Ann Surg 149 (1959) 1

178 Wagenfeld, M.: Über die Neubildung von Knorpelzellen
Virchow's Archiv 321 (1952) 535

179 Wagner, H.E.: Möglichkeiten der plastischen Rekonstruktion von Trachea und Karina
Dissertationsarbeit von H.E. Wagner, Düsseldorf 1964

180 Webb, W.R., I.A. Ozdemir, P.M. Ikins, F.B. Parker: Surgical Management of Tracheal Stenosis
Ann Surg 179 (1974) 819

181 Weerda, H., G. Lange: Die Chirurgie der zervikalen Trachea
Prax Pneumol 28 (1974) 1007

182 Weerda, H.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Verträglichkeit endotrachealer Prothesen
Laryngosc 8 (1975) 8

183 Weerda, G.H., L. Grüntjens: Cortison-Therapie nach Querresektion der cervicalen Trachea (Eine experimentelle Studie)
A Ohr 202 (1972) 532

184 Weerda, G.H., G. Weisner: Cyano-Acrylat-Kleber in der Trachealchirurgie
Z Lar Rhinol Otol 54 (1975) 119

185 Weerda, H., L. Grüntjens, I. Petersen-Mahrt: Nahtmaterial und Cortison in der Trachealchirurgie (Eine tierexperimentelle Studie)
Z Lar Rhinol Otol 53 (1974) 181

186 Wendt, H.: Kunststoffspangen zur Verhütung des Kollapses der malazischen Trachea nach Strumaresektion und zur Entfaltung bei Tracheopathia chondroplastica
Zbl Chir 88 (1963) 1916

187 Westhues, M.: Die antigene Wirkung des Knorpels
Z Lar Rhinol Otol 49 (1970) 750

188 Wiesner, F.: Totalabriß der zervikalen Luftröhre
Ms Ohr 98 (1964) 376

189 Wilflingseder, P.: Rekonstruktion der Trachea durch ein Segmenttransplantat vom Nasenseptum
Wien Klin Ws 84 (1972) 266

190 Wilflingseder, P.: 10-jahres Erfahrungen mit Alloplastiken bei Facialispares
Plastische und Wiederherstellungschirurgie aus Klinik und Forschung. Dr. med. H. Höhler
Schattaier-Verlag Stuttgart-New York 1975

191 Worman, L.W., C. Starr, B. Narodick: Tracheoplasty Technics for Reconstruction after Extensive Ressection
Am J Surg 111 (1966) 819

192 Wosthues, M., W. Brendel, W. Land: Die antigene Wirkung des Knorpels
Z Lar Rhinol otol 49 (1970) 808

193 Wurnig, P.: Trachealstenosen im Neugeborenen-, Säuglings- und Kleinkindesalter
Thorax Chir 23 (1975) 213

194 Wykoff, W.: A preiminary report of segmental tracheal prosthetic replacement in dogs
Laryngosc 83 (1973) 1072

195 Yasargil, E.C.: Freie Kutislappenplastik der thorakalen Trachea bei Hämangio-Endothelio-Sarkom
Thorax Chir 15 (1967) 386

196 Yasargil, E.: Erwiderung auf die Stellungnahme von E. Sperling auf die Arbeit: Freie Kutislappenplastik der thorakalen Trachea bei Hämangio-Endothelio-Sarkom von E.C. Yasargil
Thorax Cir 16 (1968) 195

197 Yeh, T.J., G. Batayias, H. Peters, R.G. Ellison: Metastatic carcinoma to the trachea: Report of a case of palliation by resection and Marlex graft
J thor Cardiovasc Surg 49 (1965) 886

198 Yuge, K.: Experimental studys on tracheoplasty
Fuk Otol 4 (1960) 283

199 Zarocostas, G.: An interesting case of tracheal stenosis
Laryngosc 76 (1966) 555

200 Zheltikov, N.S.: Plastic Repair of the Trachea with lyophilized grafts
Grud Chir 6 (1964) 79

201 Zipfel, L.: Die Behandlung einer kompletten kindlichen Trachealstenose mittels Dauerdilatationstherapie
Z Lar Rhinol Otol 52 (1973) 626

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung von Herrn Professor Dr.med. Claus Herberhold, Direktor der Hals-Nasen-Ohren Klinik der Universität Hamburg ausgeführt.

Den Mitarbeiterinnen des chemo-sensorischen Labors der HNO-Klinik der Universität Bonn danke ich für ihre Hilfe, insbesondere Frl. Klein, die mich bei der Anfertigung der histologischen Präparate unterstützte.

Die Fotografien verdanke ich der Mitarbeit von Frau Ellen Liegmann.

Lebenslauf

Am 19.10.1949 wurde ich als Sohn des Facharztes für Chirurgie Dr. med. Benno Zepp und der Ärztin Dr. med. Maria-Theresia Zepp, geb. Iller, in Bonn-Bad Godesberg geboren. Eingeschult wurde ich 1956 in der Volksschule Fürker-Irlen in Solingen.

1970 bestand ich mein Abitur am Städtischen Schloßgymnasium Düsseldorf Benrath.

Mein Medizin-Studium begann ich an der Universität zu Löwen im Oktober 1970.

1974 legte ich das Physikum an der Universität Bochum ab.

1978 absolvierte ich das Staatsexamen an der Rheinischen Friedrich-Wilhelm Universität zu Bonn.

Meine Approbation als Arzt erhielt ich im November 1978.

Zur Zeit bin ich als Assistensarzt in der chirurgischen Abteilung des St. Joseph-Hospital in Bonn-Beuel beschäftigt.